BROMIERUNGSPRODUKTE DES MORPHINS UND EINIGER PARTIALSYNTHETISCHER DERIVATE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
REGINA SCHUMANN
aus Eberswalde

Berlin 1985

BROMIERUNGSPRODUKTE
DES MORPHINS
UND EINIGER PARTIALSYNTHETISCHER DERIVATE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
REGINA SCHUMANN
aus Eberswalde

Berlin 1985

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Tag der mündlichen Prüfung: **29.4.85**

meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Klaus Görlitzer

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.
Für die stete Gesprächsbereitschaft und großzügige Unterstützung danke ich Herrn Professor Görlitzer besonders herzlich.

Eckhard, Thomas und Jürgen danke ich für anregende Diskussionen in einer arbeitsfreudigen und freundschaftlichen Atmosphäre.

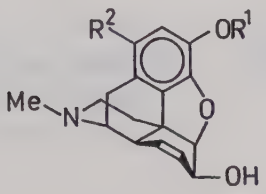
I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1	EINLEITUNG	1
2	PROBLEMSTELLUNG	3
3	THEORETISCHER TEIL	4
3.1	OXYCODON (3)	4
3.1.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	4
3.1.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	5
3.1.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	12
3.1.3.1	Umsetzung mit Natronlauge	14
3.1.3.2	Acetylierungen	18
3.1.3.3	Decarboxylierungen	22
3.1.4	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	26
3.2	HYDROCODON (4)	27
3.2.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	27
3.2.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	28
3.2.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	30
3.2.4	Umsetzung mit Natronlauge	30
3.2.5	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	31
3.3	HYDROMORPHON (5)	32
3.3.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	32
3.3.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	32
3.3.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	39
3.3.4	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	40
3.4	DIHYDROCODEIN (6)	41
3.4.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	41
3.4.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	43
3.4.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	47
3.4.4	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	48

3.5	CODEIN (2)	49
3.5.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	49
3.5.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	49
3.5.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	51
3.5.4	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Salzsäure	51
3.5.5	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	56
3.6	MORPHIN (1)	57
3.6.1	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure	57
3.6.2	Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig	57
3.6.3	Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung	58
3.6.4	Umsetzung mit Bromid/Bromat in Salzsäure	59
3.6.5	Umsetzung mit Brom in Bromwasserstoffsäure	59
3.6.6	Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen	62
4	ZUSAMMENFASSUNG	63
5	EXPERIMENTELLER TEIL	66
5.1	Allgemeine Angaben	66
5.2	Titrationsvorschriften und -ergebnisse	68
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	72
5.4	Beschreibung der Substanzen	73
6	LITERATURVERZEICHNIS	109

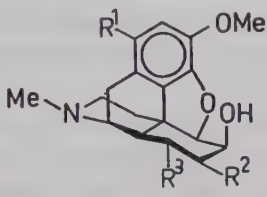
1 EINLEITUNG

1.1 Bromierte Produkte des Morphins (**1**), des Codeins (**2**) und der partialsynthetischen Derivate Oxycodon (**3**), Hydrocodon (**4**), Hydromorphon (**5**) und Dihydrocodein (**6**) sind seit langem bekannt.
Bereits 1851 beschrieb ANDERSON [1] die Reaktion von **2** mit Bromwasser zu 1-Brom-codein (**7**)*. VONGERICHTEN [5] berichtete 1897 über die Darstellung von 1-Brom-morphin (**8**). 1898 isolierte CAUSSE [6] tri- und tetrabromierte Derivate von **1**.



	R^1	R^2
1	H	H
2	Me	H
7	Me	Br
8	H	Br

SPEYER und KRAUSS [7] postulierten 1923 die Bromierungsreaktion als Substitution am Aromaten und beschrieben 1-Brom-dihydrocodein (**9**) und 1,7,8-Tribrom-dihydrocodein (**10**).

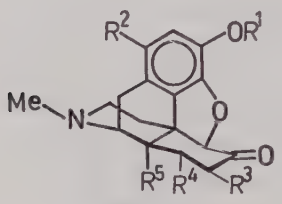


	R^1	R^2	R^3
6	H	H	H
9	Br	H	H
10	Br	Br	Br

---

* Da die richtigen Strukturformeln für Morphin (1), Codein (2) und ihre partialsynthetischen Derivate erst in den Jahren 1926 und 1927 durch ROBINSON[2] und SCHÖPF[3] endgültig geklärt wurden, wird im folgenden die Transkription nach dem Beilsteinwerk benutzt, die die korrekte Position des Broms am Aromaten aufgrund der späteren Arbeiten von SCHÖPF[4] einschließt.
Alle Formeln sind so gezeichnet, wie sie in der 2. Ausgabe der Ph.Eur. bzw. im DAB 9 erscheinen werden.

1924 berichteten SPEYER und SARRE[8] über die Einwirkung von Brom auf **3**. Sie erhielten 1-Brom-oxycodon (**11**) und 1,7,8-Tribrom-oxycodon (**12**). SCHÖPF und PFEIFER[4] isolierten 1930 bei einer Teilsynthese in der Morphinreihe 1-Brom-hydrocodon (**13**). GATES und SHEPARD[9] schließlich stellten 1962 1,7-Dibrom-hydrocodon (**14**) dar.



	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
3	Me	H	H	H	OH
4	Me	H	H	H	H
5	H	H	H	H	H
11	Me	Br	H	H	OH
12	Me	Br	Br	Br	OH
13	Me	Br	H	H	H
14	Me	Br	Br	H	H

1.2 Bei der Überarbeitung von Monographien partialsynthetischer Derivate des Morphins (**1**), und zwar von **3**,**4**,**5** und **6** bzw. ihrer handelsüblichen Salze für ein DAB 9 wurde auch die Bromometrie auf ihre Eignung zur Gehaltsbestimmung geprüft. Es wurde überschüssige 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung in Eisessig/Salzsäure-Milieu verwendet und der Überschuß an Maßlösung jodometrisch zurücktitriert[10].

1.3 ZYKA[11] hat 1954 zur Gehaltsbestimmung von **1**-**6** als Reagenz Brom in Eisessig vorgeschlagen. Er gibt für **1** und **5** einen Verbrauch von 4 Äquivalenten Brom, für **2**, **3**, **4** und **6** einen Verbrauch von 2 Äquivalenten Brom an.

1.4 MOUSSA und SAFWAT[12] versetzten **1** in salzsaurem Milieu mit einem Überschuß 0.01 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und titrierten diesen jodometrisch zurück. Sie berechneten einen Verbrauch von 6 Äquivalenten Brom.

2 PROBLEMSTELLUNG

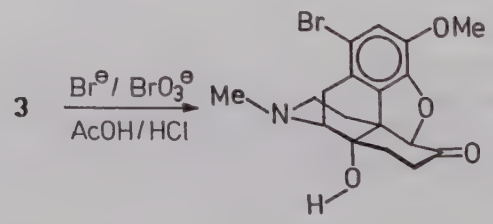
Die bei den vorgestellten quantitativen Bestimmungsmethoden entstehenden Produkte von **1-6** sollten isoliert und ihre Struktur ermittelt werden. Darüberhinaus sollten maximal bromierte Produkte dargestellt und charakterisiert werden. Stereochemische Aspekte bei der Strukturaufklärung von Additions- und Substitutionsreaktionen sollten geklärt werden.

3 THEORETISCHER TEIL

3.1 OXYCODON (3)

3.1.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

Bei der Überarbeitung der Monographie "Oxycodonhydrochlorid" für ein DAB 9 wurde auch die Bromometrie auf ihre Eignung zur Gehaltsbestimmung geprüft. Die Substanz wurde entsprechend der Gehaltsbestimmung von Etacrynsäure Ph.Eur.III[10] in Eisessig gelöst, mit 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung versetzt und mit conc. HCl angesäuert. Nach Stehen unter Lichtausschluß wurde mit H_2O verdünnt, Kaliumjodid-Lösung zugesetzt und mit 0.1 N-Natriumthiosulfat-Lösung titriert.
Durch Variation der Einwaage und der Wartezeit sollten reproduzierbare Titrationsergebnisse erzielt werden. Eine Wartezeit von 10 min bei einer Einwaage von 0.150g und Zugabe von 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung erwiesen sich als optimal (98.7%). Das DAB 8 [13a] fordert einen Gehalt von mindestens 98.5%. **3** verbraucht 2 Äquivalente Brom.
Der Gehalt steigt linear mit der Erhöhung der Einwirkungszeit des Bromierungsgemisches, dc konnte in allen Titrationsansätzen ein Hauptprodukt desselben Rf-Wertes und dc kaum sichtbare Nebenprodukte nachgewiesen werden. Zur Isolierung wurden die Titrationsansätze alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde als das bekannte 1-Brom-oxycodon (**11**)[8] identifiziert.



11

3 reagiert unter den angegebenen Titrationsbedingungen in einer elektrophilen Substitution am Aromaten [4] mit 2 Äquivalenten Brom, entstandene Nebenprodukte konnten nicht isoliert werden.

3.1.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

ZYKA [11] schlug 1954 zur Gehaltsbestimmung von Morphin (**1**), Codein (**2**) und partialsynthetischen Derivaten als Reagenz Brom in Eisessig vor. Er löste die Substanzen in Eisessig, versetzte sie mit einem genau bemessenen Überschuß an 0.1 N-Brom- Eisessig-Lösung und ließ sie definierte Zeiten unter Lichtausschluß stehen. Anschließend fügte er 10%ige Kaliumjodid-Lösung zu und titrierte mit 0.1 N Natriumthiosulfat-Lösung zurück. Für **3** gibt er einen Verbrauch von 2 Äquivalenten Brom an.
Das gebildete Produkt sollte dargestellt, isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt werden. Dazu arbeitete ich mit 1 N Brom-Eisessig-Lösung, um allzugroße Volumina zu vermeiden. Zur Darstellung des Titrationsproduktes setzte ich mit der dem angegebenen Äquivalentverbrauch entsprechenden Menge an Titratorlösung um.

3.1.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

3 reagiert mit Brom in Eisessig rasch. Nach Entfärbung wurde die Reaktionslösung eingeengt, alkalisiert und der Niederschlag abgesaugt. Unerwarteterweise zeigte das Dünnschichtchromatogramm neben wenig Ausgangsprodukt und einem Hauptfleck, der dem erwarteten Produkt **11** zuzuordnen war, zwei weitere Flecke. Durch Umkristallisieren konnte jedoch nur **11** isoliert werden.

$$3 \xrightarrow[-HBr]{+Br_2/AcOH} 11$$

3.1.2.2 Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

Bei den Nebenprodukten der Umsetzung von **3** mit 2 Äquivalenten Brom könnte es sich um an anderer Stelle bromierte oder um bereits dibromierte Produkte handeln. Neben einer Zweitsubstitution im Aromaten ist eine Bromierung in α-Stellung zur Carbonylgruppe möglich. Da α-Bromketone mit Nucleophilen wie z.B. Hydroxidionen reagieren [14], wurde bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes lediglich neutralisiert und ein dc einheitliches Produkt **15** mit Ether ausgeschüttelt. Das Massenspektrum(*Abb.1*) mit $M^{+\cdot}$ 471 (13.9%) und den $M^{+\cdot}$+2 (30.7%) und $M^{+\cdot}$+4 Peaks (15.3%) beweist die Dibromierung von **15**. Das Kernresonanzspektrum von **15** (*Abb.2*) weist im Aromatenbereich ein Singulett mit der Intensität eines Protons auf. Neben dem H-5, das als Singulett bei 4.79 ppm in Resonanz tritt, erscheint ein Proton als Doppeldublett bei 5.26 ppm. Es handelt sich um das Methinproton an C-7, das durch die starke Entschirmung der Carbonylgruppe und des Bromatoms zu tiefem

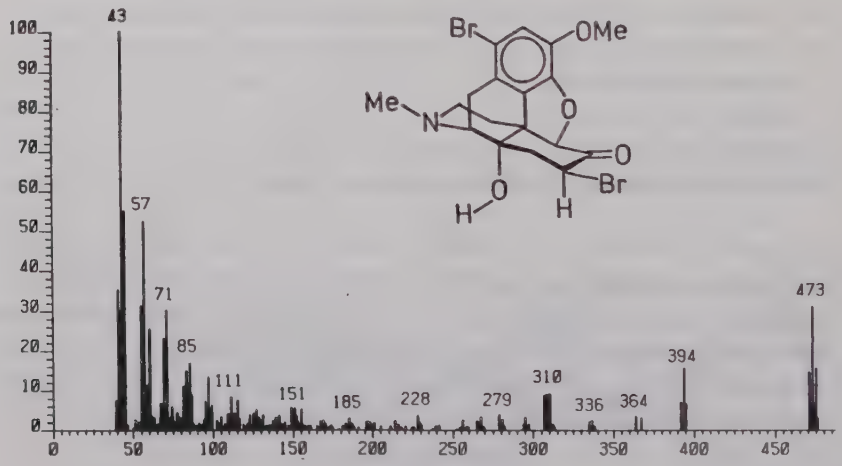


Abbildung 1 : Massen-Spektrum von **15**

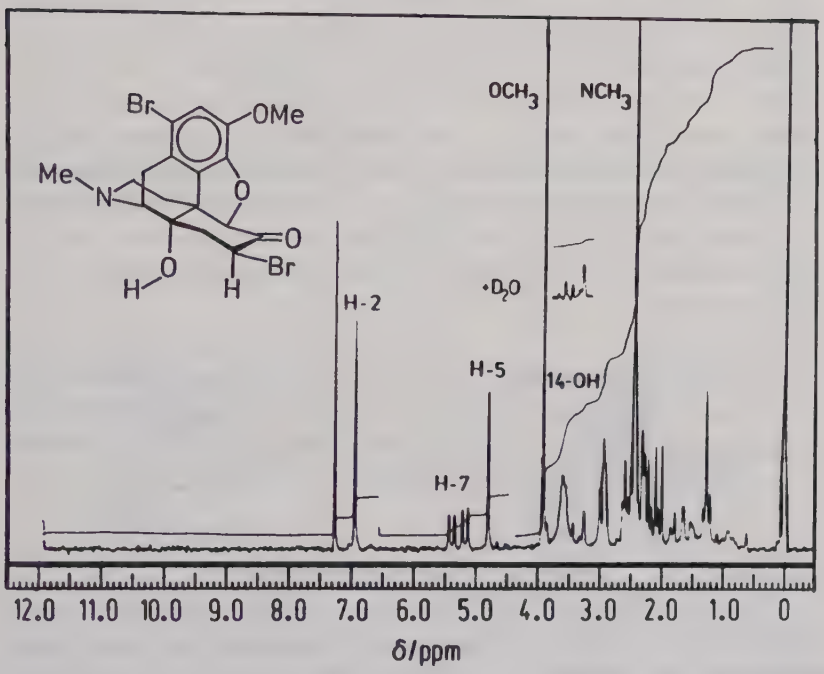
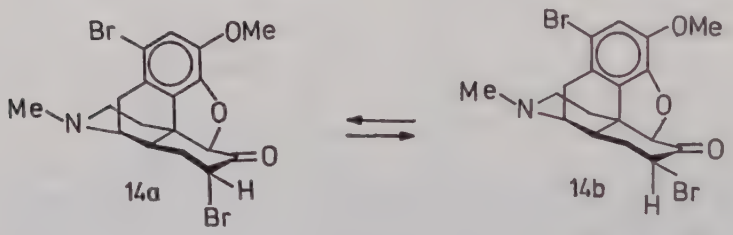


Abbildung 2 : 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **15** in $CDCl_3$

Feld verschoben ist. H-7 koppelt mit H-8a und H-8e. Aus den Kopplungskonstanten ($J_{a/e}$= 5.5 Hz und $J_{a/a}$= 13.7 Hz) folgt, daß ein axialstehendes 7β-Proton vorliegen muß. **15** ist daher 1,7α-Dibrom-oxycodon.
Im Einklang mit dieser Struktur steht auch das IR-Spektrum mit einer Carbonylschwingung von 1738 cm^{-1} für α-Halogenketone[15].

RAPOPORT[16] beschrieb 1976 eine praktische Synthese zur Darstellung von Codein (**2**). Er stellte dabei das von GATES und SHEPARD[9] beschriebene 1,7-Dibrom-hydrocodon(**14**) dar und er-

kannte anhand des Protonenresonanzspektrums, daß es sich um zwei Isomere, das 1,7β-Dibrom-hydrocodon (**14a**) und das 1,7α-Dibrom-hydrocodon (**14b**) handelt. **14a** und **14b** befinden sich in einem schnellen, selbstkatalysierten Gleichgewicht im Verhältnis 70:30. Ein erstaunlicher Befund, da **14b** wegen der äquatorialen Lage des Brom-Substituenten die thermodynamisch stabilere Struktur aufweisen sollte. **14a** zeigt im NMR-Spektrum für das H-7α ein Triplett bei 4.27 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 3.5 Hz. Das 7β-Proton von **14b** erscheint als Doppeldublett bei 4.87 ppm mit den Kopplungskonstanten J = 5 Hz und J = 13 Hz.



Die Struktur von **15** ist durch diese Untersuchungen zusätzlich gesichert. Im Gegensatz zu **14** kann für **15** kein Gleichgewicht mit einem 1,7β-Dibrom-oxycodon nachgewiesen werden. Ursache hierfür muß die axialständige 14-OH-Gruppe sein.

Die Mutterlauge von **15** liefert nach weiterer Ammoniakzugabe und Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol die Substanz **16**, die aus Ethanol in farblosen kleinen Nadeln kristallisierte. Im Massenspektrum wird für **16** ein Molpeak von $M^{+\cdot}$ 393 mit dem Isotopenverteilungsmuster eines Bromatoms registriert, während Vermessung der Substanz im infraroten Bereich bei 1736 cm^{-1} die charakteristische Bande eines α-Halogenketons zeigt(*Abb.3*). Das 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum bringt die Erklärung (*Abb.4*). Es ist deutlich das AB-System zweier aromatischer Protonen zu erkennen und ein Doppeldublett bei 5.30 ppm mit J = 5 Hz und J = 13.7 Hz für das β-ständige, axiale Proton an C-7.

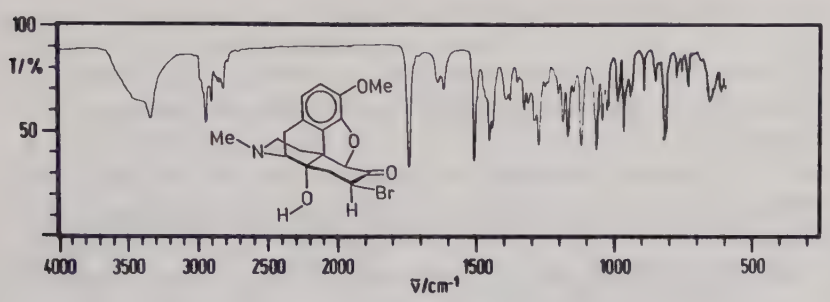


Abbildung 3 : IR-Spektrum von **16** in KBr

16 ist also 7α-Brom-oxycodon.
Auch hier ließ sich kein 7β-Brom-oxycodon nachweisen. Wegen der Hydroxygruppe an C-14 greift das Brom aus sterischen Gründen ausschließlich in α-Position an. Der Brom-Substituent nimmt aufgrund seiner Größe die zu erwartende äquatoriale Lage ein.

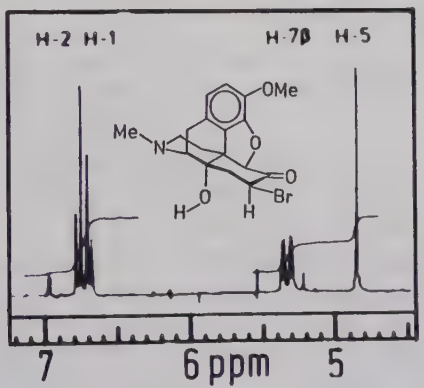
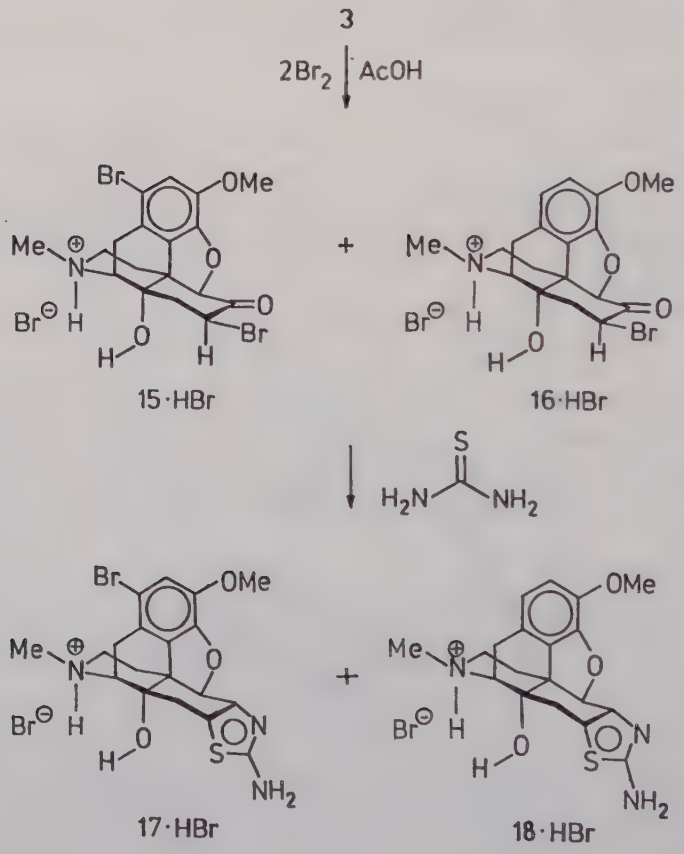


Abbildung 4 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **16** in $CDCl_3$

3.1.2.3 Umsetzung mit Thioharnstoff

Die chemische Charakterisierung der α-Bromketone **15** und **16** erfolgte durch Bildung anellierter Thiazolprodukte nach HANTZSCH[17].

Wegen der geringen Ausbeute an **16** setzte ich bei der Synthese ein Gemisch der Hydrobromide von **15** und **16** ein, aus dem, mit Thioharnstoff in Ethanol erhitzt, praktisch quantitativ die entsprechenden Thiazolhydrobromide entstanden. Durch Ausschütteln



bei verschiedenen pH-Werten und anschließender Umkristallisation bzw. säulenchromatographischer Reinigung konnten **17** und **18** isoliert werden.
Als Strukturbeweis kann das IR-Spektrum von **18** (*Abb.5*) mit dem IR-Spektrum von **16** (*Abb.3*) verglichen werden.

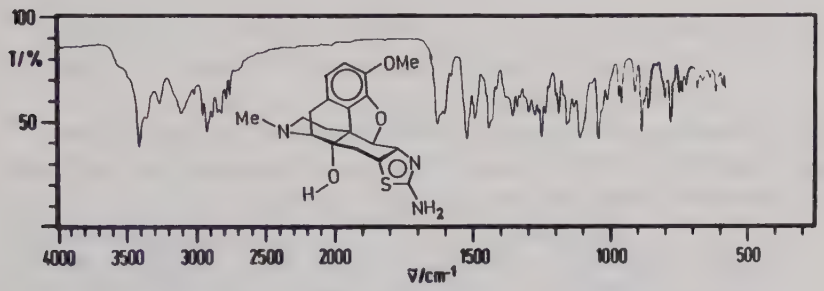
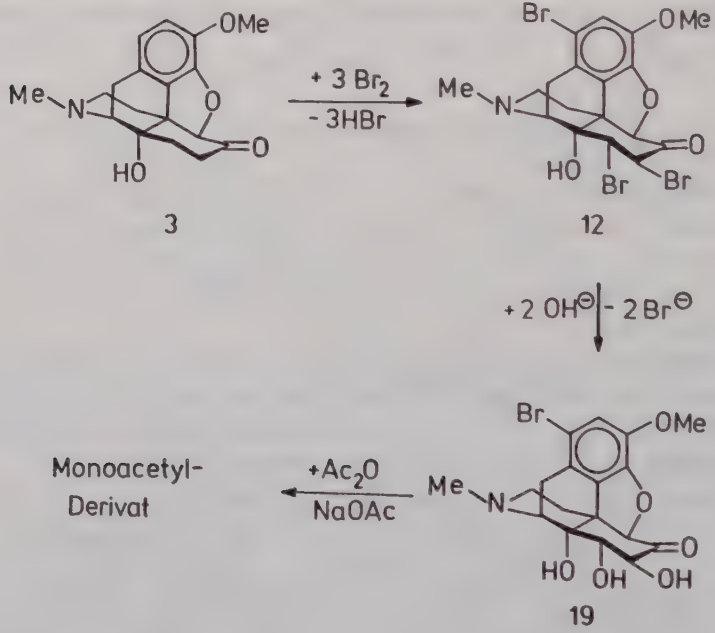


Abbildung 5 : IR-Spektrum von **18** in KBr

Die starke Carbonylbande bei 1736 cm^{-1} des Edukts ist verschwunden. Bei 3110 und 3370 cm^{-1} werden NH-Valenzschwingungen registriert. Die NH-Deformationsschwingung über 1620 cm^{-1} fällt mit den C=N- und C=C-Valenzschwingungen zusammen und verstärkt sie.
Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint die Aminogruppe als verbreitertes Singulett bei 5.03 ppm (**17**) bzw. 4.98 ppm (**18**) und ist mit D_2O austauschbar. H-5 ist durch den Anisotropieeffekt des Heterocyclus[18a] um 0.45 ppm tieffeldverschoben und kommt bei 5.34 ppm (**17**) bzw. 5.36 ppm (**18**) zur Resonanz.

3.1.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Vom Oxycodon (**3**) ist ein noch höher bromiertes Produkt bekannt. 1924 beschrieben SPEYER und SARRE[8] "Tribrom-oxycodon" und einige seiner Reaktionen: Bei der Bromierung in siedendem Eisessig soll 1,7,8-Tribrom-oxycodon (**12**) gebildet werden. Beim Behandeln mit Natronlauge in der Wärme geht dieses in Lösung. Nach Versetzen mit Essigsäure scheidet sich ein Trihydroxy-oxycodon (**19**) aus, das nach 10minütigem Erhitzen in Acetanhydrid mit Natriumacetat ein Öl ergibt, aus dem sich in schlechter Ausbeute nur ein Monoacetyl-Derivat kristallin gewinnen läßt. Alle Versuche, zu höher acetylierten Derivaten zu gelangen, schlugen fehl.

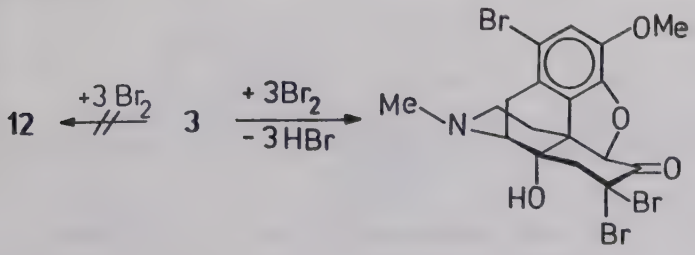


3 12 19

E. Speyer und K. Sarre (1924)
(Formulierung nach Beilstein)

Dieser Umstand war für die Chemiker der damaligen Zeit verständlich. Denn es war bekannt[14], daß bestimmte Morphin-Derivate bei mehrstündigem Erhitzen mit Acetanhydrid und Natriumacetat die Morphol-Spaltung erleiden. Primär tritt Spaltung zwischen den Ringen B und D an den Positionen C-9 und N-17 ein. Weitere Reaktionen, die zu Phenanthren-Derivaten führen, können sich anschließen.
Da eine Drittbromierung in 8-Position höchst unwahrscheinlich ist, wurde die Arbeit von SPEYER und SARRE nachgearbeitet.

Bei der Bromierung entstand in der Tat ein tribromiertes Oxycodon. Das Massenspektrum zeigt das erwartete Isotopenverteilungsmuster für drei Bromatome und den berechneten Molpeak bei M^+ 549.
Die Carbonylbande tritt im IR-Spektrum bei 1740 cm^{-1} auf und bringt somit noch keine Erklärung, wo sich das dritte Bromatom befindet.
Strukturbeweisend ist das Protonenresonanzspektrum. Bei 7.21 ppm wird ein aromatisches Proton, das H-2, registriert. Ein AB-System für H-7 und H-8 bei angenommener Struktur **12** fehlt ebenso wie ein AMX-System für ein nur monobromiertes C-7. H-5 ist im Vergleich zu den Protonen am C-5 von **15** und **16** um 1 ppm tieffeldverschoben, was nur mit einer starken Entschirmung durch einen weiteren elektronegativen Substituenten in 7-Stellung zu erklären ist. Der isolierten Substanz ist demnach die Struktur des 1,7α,7β-Tribrom-oxycodon (**20**) zuzuordnen.



20

Dasselbe Produkt erhielt ich auch bei der Umsetzung von **3** mit 6 Äquivalenten Brom, wie unter 3.1.2 beschrieben.

3.1.3.1 Umsetzung von **20** mit Natronlauge

20·HBr wird mit Natronlauge in der Wärme digeriert, bis Lösung eintritt. Nach dem Abkühlen wird mit Essigsäure versetzt. Wie beschrieben[8] kristallisiert eine farblose Substanz aus. Schmelzpunkt, Molmasse und Verbrennungsanalyse stimmen mit den von SPEYER und SARRE[8] gemachten Daten überein.
Das ^{1}H-NMR-Spektrum (*Abb.6*) zeigt drei mit D_2O austauschbare Singuletts bei 10.3, 9.03 und 4.41 ppm. Bei 7.07 ppm tritt H-2 in Resonanz. Die NCH_3-Gruppe ist tieffeldverschoben bei 2.88 ppm zu erkennen. Das Singulett bei 4.46 ppm, das dem Methinproton an C-5 zuzuordnen ist, wird nach CF_3COOD-Zugabe um 0.6 ppm zu tieferem Feld verschoben.

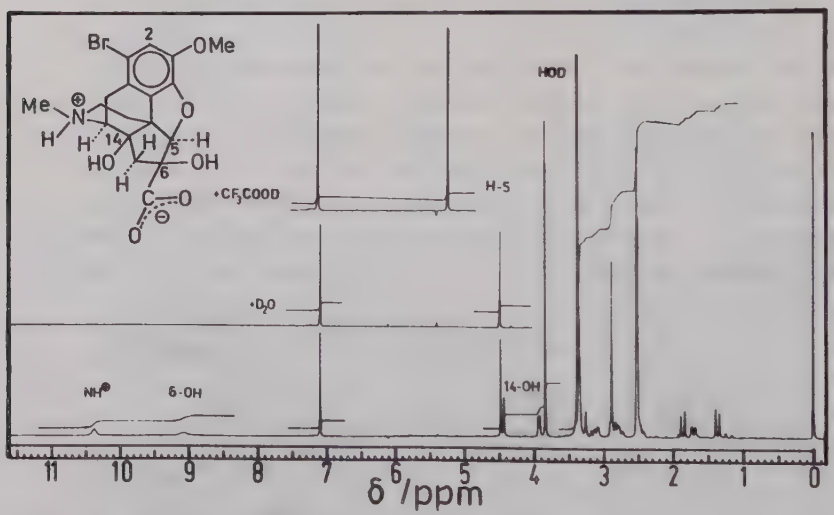


Abbildung 6 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **21** in $[D_6]$DMSO

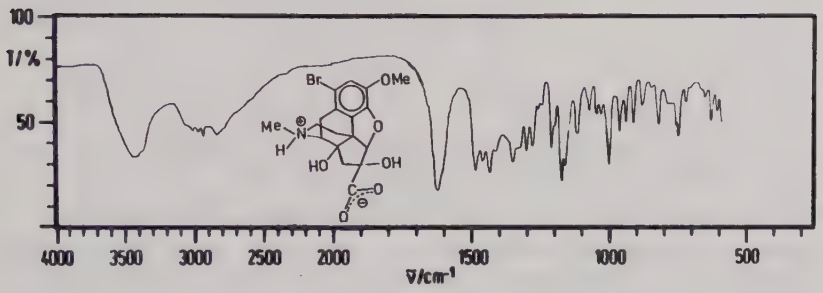
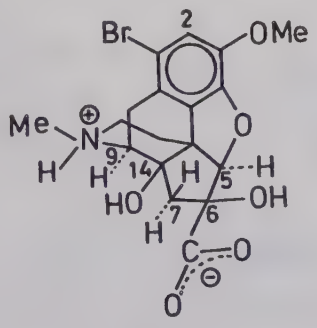


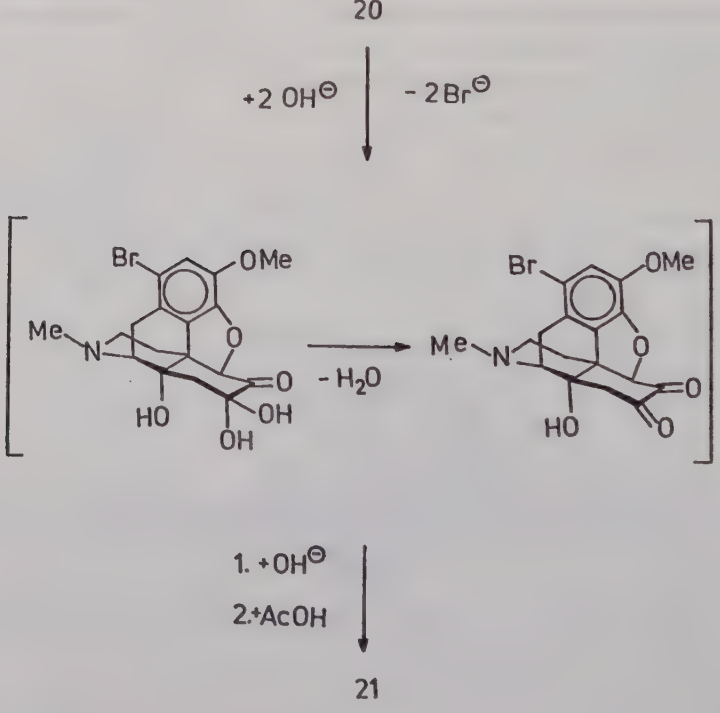
Abbildung 7 : IR-Spektrum von **21** in KBr

Im IR-Spektrum (*Abb.7*) ist statt einer scharfen Carbonylbande eine breite Absorption bei 1625 cm^{-1} zu erkennen, und außer der typischen OH-Valenzschwingung bei 3420 cm^{-1} tritt eine Ammonium-NH-Schwingung bei 2840 cm^{-1} auf.
Es handelt sich bei "Trihydroxy-oxycodon" um die α-hydroxylierte ε-Amino-carbonsäure **21** .
21 liegt dissoziiert vor, daraus ist das IR-Spektrum zu erklären: das Carboxylation absorbiert bei 1625 cm^{-1}, die NH-Bande des protonierten, tertiären Stickstoffs tritt bei 2840 cm^{-1} auf und die 14-OH-Gruppe schwingt bei 3420 cm^{-1}.

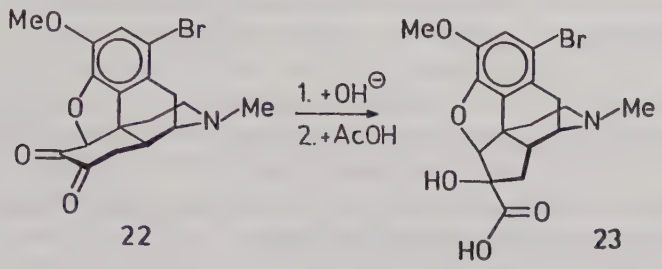


21

In [D_6] DMSO ist **21** ebenfalls dissoziiert, daher die Tieffeldverschiebung der NCH_3-Gruppe und das Fehlen eines Carbonsäureprotons. H-5 tritt aufgrund der großen Ladungsdichte am Carboxylation[18b] bei relativ hohem Feld (4.46 ppm) in Resonanz. Nach Zugabe von CF_3COOD wird das Anion deuteroniert, die Ladungsdichte geringer und das Signal von H-5 durch verminderte Abschirmung nach 5.1 ppm tieffeldverschoben.
Der Entstehung von **21** ist ein nucleophiler Austausch der organisch gebundenen Bromatome in 7-Stellung gegen OH-Gruppen vorgeschaltet. Durch Wasserabspaltung des gebildeten Hydrats entsteht ein Diketon, das in alkalischer Lösung eine der Benzilsäure-Umlagerung[19] entsprechende Ringverengung eingeht. Es handelt sich nicht um eine Favorskii-Umlagerung, da aus α,α-Dihalogenketonen dieses Typs α,β-ungesättigte Carbonsäuren entstehen müßten[20].



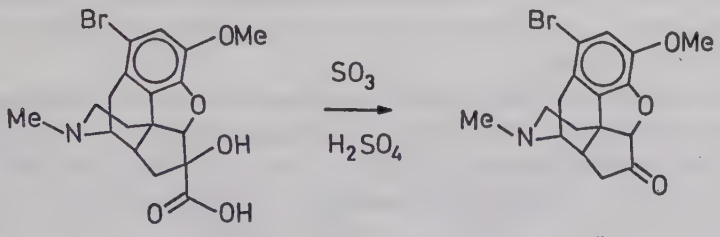
In der enantiomeren (+)-Sinomenin-Reihe beschrieb GOTO[21] im Jahr 1932 beim 1-Brom-Sinomeneinon (22) eine derartige Umlagerung zur 1-Brom-Sinomenilsäure (23).



22 23

K. Goto, H. Shishido, K. Takubo (1932)

Ein Jahr später stellte GOTO[22] auch die (-)-1-Brom-Sinomenilsäure (24) aus Thebain und anschließend das (-)-1-Brom-Sinomeninon (25) her. Er konnte so die Lücke zwischen der Arbeit von SCHÖPF in der Morphin-Reihe[14] und seinen eigenen Arbeiten in der Sinomenin-Reihe[23] schließen.



24 25

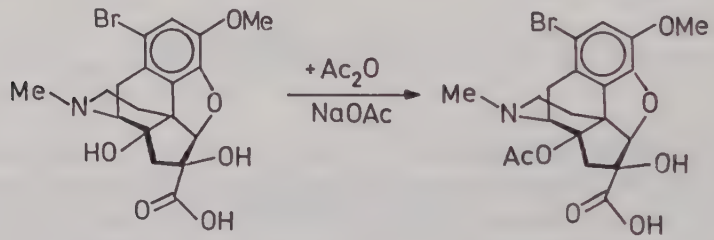
K. Goto, H. Shishido (1933)

GOTO löste ein 1:1 Gemisch von 23 und 24 und erhielt eine optische Drehung von $[\alpha] = 0°$; der klassische Strukturbeweis über das Racemat war dadurch erbracht.

50 Jahre später beschrieb FLEISCHHACKER[24] die Darstellung von **24** und **25**, ohne die Arbeit von GOTO[22] zu zitieren. Neu an dieser Arbeit ist nur das durch katalytische Hydrierung aus **25** gewonnene (-)-Sinomeninon, das Enantiomer von GOTOS[21] (+)-Sinomeninon.

3.1.3.2 Acetylierungen

Bei dem Acetylierungsprodukt nach SPEYER und SARRE[8] handelt es sich um das 14-Acetoxy-Derivat **26**.



21 26

Die Molmasse beweist die Monoacetylierung (M^+ 467). Im IR-Spektrum tritt, wie zu erwarten, eine scharfe Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} auf.
Das Protonenresonanzspektrum , gemessen in $CDCl_3$, zeigt das Resonanzsignal der 14-Acetoxygruppe bei 1.98 ppm. H-5 erscheint tieffeldverschoben bei 5.43 ppm, ebenso H-7e bei 2.49 ppm. **26** liegt also in diesem Lösungsmittel undissoziiert vor.

Ist es unmöglich, ein höher acetyliertes Produkt von **21** zu bekommen, sind die Versuchsbedingungen zu drastisch oder zerstörte ich ein mögliches Produkt bei der Aufarbeitung der Ansätze mit Natronlauge ?

HÖFLE und STEGLICH [25] acetylierten sterisch gehinderte Alkohole schonend und effektiv mit Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator.

21 wurde in Dichlormethan suspendiert, mit Acetanhydrid und DMAP versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Im Rohprodukt waren dc zwei Substanzen zu erkennen; in der wäßrigen Phase befanden sich geringe Mengen an **21** und **26**.

Das Rohprodukt wurde in Petrolether unter Rückfluß gekocht; dc war nur noch ein Produkt in der Petroletherlösung und im Rückstand nachzuweisen.Dieses Produkt **27** schmilzt bei 95°C.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum beträgt die Gesamtzahl der Protonen 20. Die 14-Acetoxygruppe tritt bei 2.17 ppm in Resonanz, H-5 erscheint im Vergleich zu dem Proton an C-5 von **21** und **26** wieder hochfeldverschoben bei 4.83 ppm.

Das IR-Spektrum (*Abb.8*) weist keine OH- oder NH-Schwingung auf. Zusätzlich zu der Carbonylbande bei 1755 cm^{-1} für die 14-Acetoxygruppe wird eine starke Bande bei 1800 cm^{-1} registriert.

Die Molmasse im EI-Massenspektrum und die Verbrennungsanalyse sprechen für eine Substanz der Zusammensetzung $C_{20}H_{20}BrNO_6$, formal also einem dehydratisierten **26**.

Wie sollte eine derartige Substanz aussehen ?

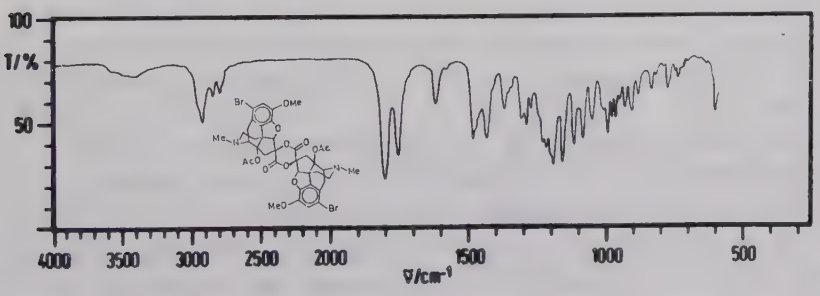


Abbildung 8 : IR-Spektrum von **27** in KBr

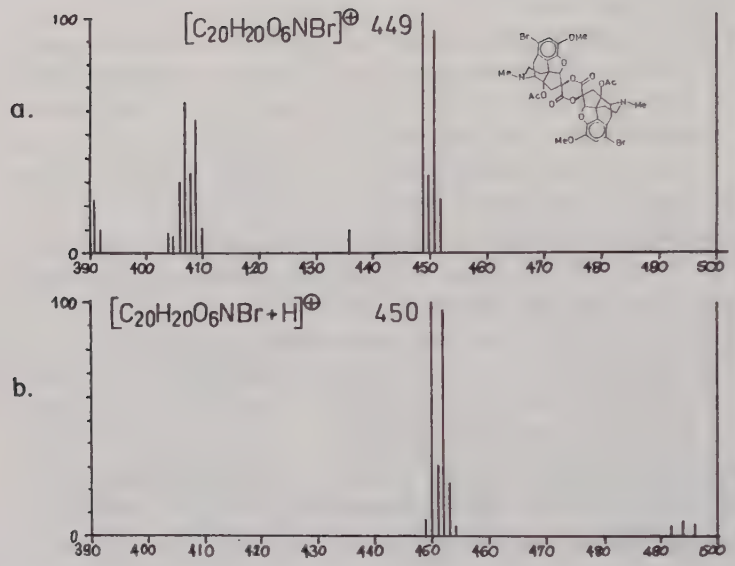


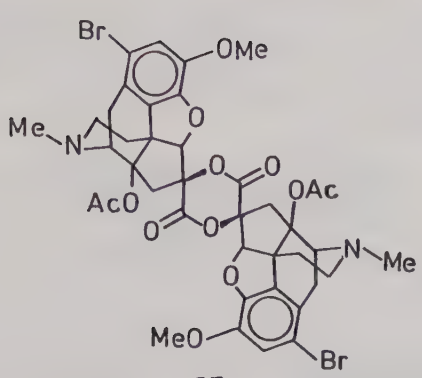
Abbildung 9 : a. EI-Massen-Spektrum von **27**
b. CI-Massen-Spektrum von **27**

Abb. 9 zeigt unter dem EI-Massenspektrum von **27** (a) mit $M^{+\cdot}$ 449 und $M^{+\cdot}+2$ 451 das mit chemischer Ionisation[26] aufgenommene Massenspektrum (b). Neben dem $[C_{20}H_{20}O_6NBr + H]^+$-Peak bei 450 werden bei höheren Meßtemperaturen auch höhere Massenpeaks mit für zwei Bromatome typischen Isotopenverteilungsmuster registriert.

Da das Ausgangsprodukt **21** und das Nebenprodukt **26** nur monobromsubstituiert sind, muß es sich bei **27** um ein Dimeres von **26** handeln, das durch Wasserabspaltung entsteht.

Die bis jetzt nicht zugeordnete Bande im IR-Spektrum (*Abb.8*) bei 1800 cm^{-1} liefert den Strukturbeweis. **27** ist ein Lactid, ein cyclischer Diester zweier Moleküle **26**.

Aufgrund der Symmetrie von **27** sind die Protonen der beiden



27

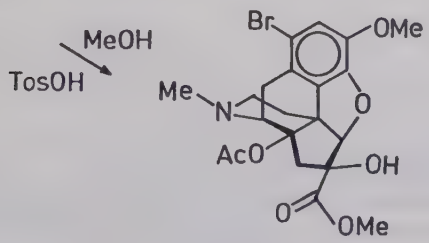
Hälften chemisch äquivalent.

Der Strukturbeweis für **27** gelingt chemisch auf zwei Arten. Erwärmen in Natronlauge ergibt **26**. Die Umesterung mit Methanol und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator führt zum gewünschten Methylester **28**.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt vier Singuletts, deren Integrale jeweils drei Protonen entsprechen. Die 14-Acetoxygruppe tritt bei 1.99 ppm, die N-Methylgruppe bei 2.42 ppm, die Ester-Methylgruppe bei 3.77 ppm und die 3-Methoxygruppe bei 3.85 ppm in Resonanz.

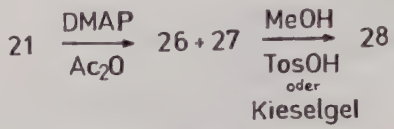
26

27



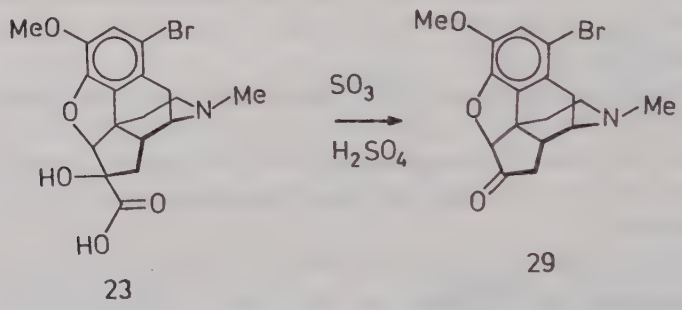
28

Auffällig ist, daß **28** denselben Rf-Wert wie die zweite nicht identifizierte Substanz im Rohprodukt der Acetylierung hat. Denkbar ist, daß **27** bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Methanol zum Methylester **28** reagiert.



3.1.3.3 Decarboxylierungen

GOTO behandelte 1-Brom-Sinomenilsäure (**23**) mit rauchender Schwefelsäure und erhielt das Keton 1-Brom-Sinomeninon (**29**)[21].



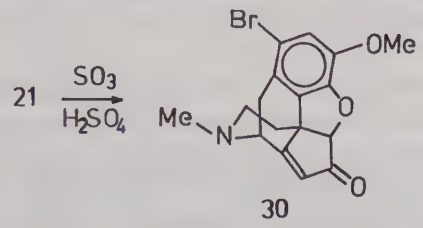
K. Goto, H. Shishido, K. Takubo (1932)

Auf gleiche Weise stellten er[22] und FLEISCHHACKER[24], wie erwähnt (Kap. 3.1.3.1), aus (-)-1-Brom-Sinomenilsäure (**24**) das (-)-1-Brom-Sinomeninon (**25**) dar.

21 sollte nach dieser Vorschrift oxidativ zu dem entsprechenden 5-Ring-Keton decarboxyliert werden.

Das Massenspektrum der isolierten Substanz **30** zeigt als Molmasse nicht den erwarteten Peak bei 379, sondern M^+ 361. Auch im IR-Spektrum liegt die für ein 5-Ring-Keton erwartete Carbonylbande

nicht bei 1740-1750 cm^{-1} [15]. Sie erscheint um 40 cm^{-1} zu niedrigerer Wellenzahl verschoben, was in Übereinstimmung mit der Molmasse für ein α,ß-ungesättigtes 5-Ring-Keton **30** spricht.



30

Den Strukturbeweis bringt das Protonenresonanzspektrum (*Abb.10*). Im Bereich olefinischer Protonen erscheint bei 5.96 ppm H-7 als Singulett. H-9 ist durch den Anisotropieeffekt der Doppelbindung zu tiefem Feld verschoben und tritt bei 4.24 ppm als Dublett in Resonanz. An diesem ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt sich sehr schön das für Morphin-Derivate typische Kopplungsmuster der Protonen an C-9 und C-10 [27]. H-9 koppelt mit H-10a mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 7 Hz. Die Kopplungskonstante zwischen H-9 und H-10e ist 0 Hz, da der Winkel zwischen diesen

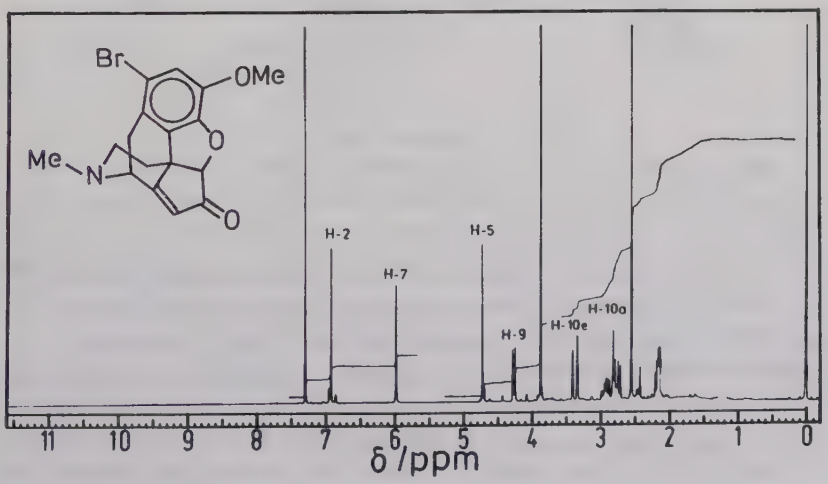
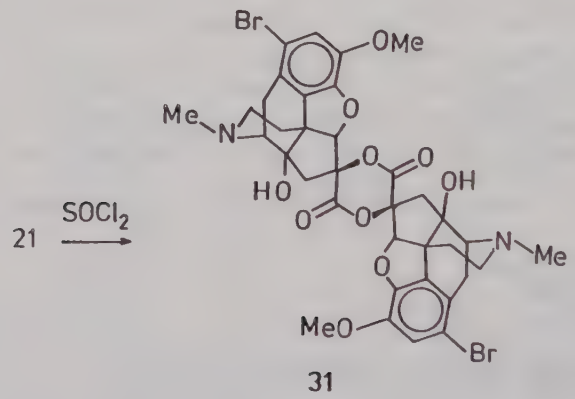


Abbildung 10 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **30** in $CDCl_3$

beiden vicinalen Protonen 90° beträgt [18c]. H-10e koppelt also nur mit H-10a mit einer geminalen Kopplungskonstanten von 18.4 Hz und erscheint als Dublett bei 3.35 ppm. H-10a ist demzufolge als Doppeldublett bei 2.74 ppm zu erkennen.

Nach MEYER [28] und LIGGERO [29] kann man aus α-Hydroxycarbonsäuren mit Thionylchlorid die entsprechenden Ketone herstellen. **21** wurde in Thionylchlorid erhitzt; nach Abdestillieren des Lösungsmittels, Versetzen mit H_2O und Ausschütteln mit Ether bei neutralem pH isolierte ich die in farblosen Nädelchen aus Chloroform/Petrolether kristallisierende Substanz **31**.
Das IR-Spektrum von **31** (*Abb.11*) weist eine starke Bande bei 1785 cm^{-1} auf. **31** ist das Bislacton der α-Hydroxysäure **21**.



31

Wie bei **27** beschrieben (Kap. 3.1.3.2), haben die Protonen der beiden Molekülhälften gleiche chemische Verschiebungen. H-5 und H-5' erscheinen als Singulett bei 4.52 ppm, 14-OH und 14-OH' werden als sehr breites, mit D_2O austauschbares Singulett bei 3.20 ppm registriert. Als Molmasse wird ei-ms jedoch nur M^+ 407, also das "Monomere", gemessen.

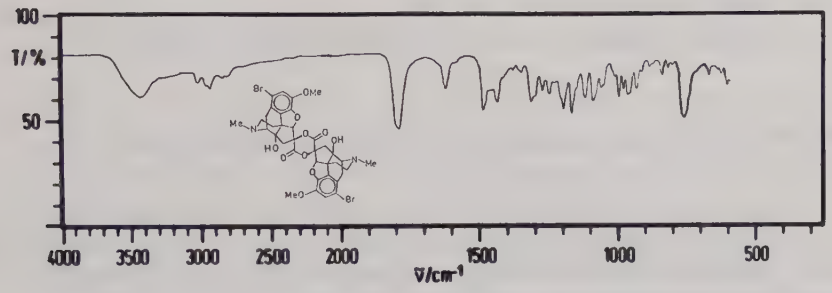
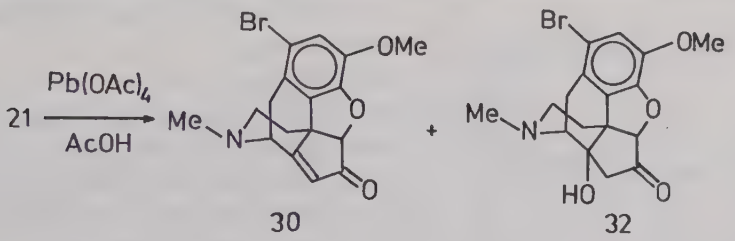


Abbildung 11 : IR-Spektrum von **31** in KBr

OEDA [30] oxidierte α-Hydroxycarbonsäuren mit Bleitetraacetat. Diese Methode lieferte das erwartete gesättigte 5-Ring-Keton **32**, allerdings trotz sc-Aufarbeitung stark verunreinigt mit **30**.



Durch Vergleich mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum von **30** konnten die den Protonen von **32** zuzuordnenden Protonen ausgemacht werden und anhand der Integrale das Verhältnis von **32** zu **30** bestimmt werden. **32** liegt zu zwei Dritteln im Gemisch vor.
H-5 und H-9 erscheinen im Vergleich zu H-5* und H-9* von **30** durch den Wegfall der Doppelbindung zu höherem Feld verschoben. H-7e und H-7a bilden ein AB-System mit einer geminalen Kopplungskonstanten von 18.4 Hz, 14-OH tritt bei 2.00 ppm in Resonanz und ist mit D_2O austauschbar.
Im IR-Spektrum treten zwei Carbonylbanden auf, bei 1710 cm^{-1} absorbiert die α,β-ungesättigte Carbonylgruppe von **30**, die bei

1755 cm^{-1} auftretende Bande eines 5-Ring-Ketons ist ein zusätzlicher Strukturbeweis für **32**.
Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molpeak bei M^{+} 379.

3.1.4 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

3.1.4.1 Die bromometrische Gehaltsbestimmung von **3** liefert unter den vorgeschlagenen Bedingungen (Kap.3.1.1) reproduzierbare Werte, ist spezifisch und es entsteht ein einziges einheitliches Produkt : 1-Brom-oxycodon (**11**).
3.1.4.2 Nach ZYKA[11)] wurde **3** in Eisessig gelöst, mit einem 4-5fachen Überschuß an 0.1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt und 25 min unter Lichtausschluß stehen gelassen. Anschließend wurde überschüssiges Brom mit Natriumthiosulfat-Lösung reduziert. Dc konnte neben dem erwarteten 1-Brom-oxycodon (**11**) nur 1,7,7-Tribrom-oxycodon (**20**) nachgewiesen werden (*Abb.12*), was bei dem angegebenen Bromüberschuß und der relativ langen Reaktionszeit nicht verwundert. Unglaubwürdig erscheint danach die Gehaltsberechnung ZYKAS, der einen Verbrauch von nur 2 Äquivalenten Brom angibt.

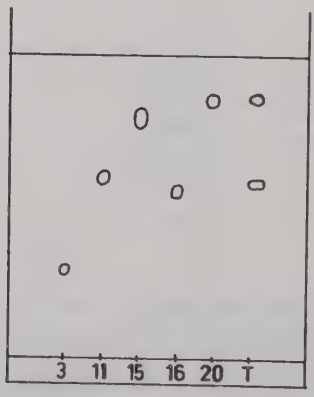
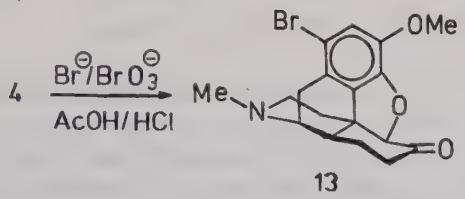


Abbildung 12 :
Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel, Fließmittel: Methanol (T=Titrationsansatz von **3** nach ZYKA)

3.2 HYDROCODON (4)

3.2.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

Bei der Überarbeitung der Monographie "Hydrocodonhydrogentartrat" wurde ebenfalls die Bromometrie auf ihre Eignung zur Gehaltsbestimmung geprüft. Es wurde analog Kap. 3.1.1 verfahren.
Eine Wartezeit von 5 min bei einer Einwaage von 0.150 g Substanz und Versetzen mit 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung erwiesen sich in diesem Fall als optimal (100.15%). Das DAB 8[13b)] erlaubt einen Gehalt von 98.5% bis 101%. Ein Heraufsetzen der unteren Grenze auf 99% wäre jetzt möglich.
4 verbraucht unter den angegebenen Bedingungen zwei Äquivalente Brom. Aus den Titrationsansätzen wurde das bekannte 1-Bromhydrocodon (**13**) [4)] isoliert.



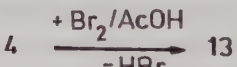
Verlängerung der Einwirkungszeit und Erhöhung des Bromüberschusses führt zu einem starken Anstieg des Gehalts. Nach 30 min liegt er bei etwa 135%, nach 1 h bei etwa 160%. Die dc Untersuchungen der austitrierten Lösungen weisen neben dem Hauptfleck, hervorgerufen durch **13**, zwei Nebenflecke auf. Auch hier konnte jedoch nur **13** isoliert werden. Wahrscheinlich handelt es sich bei den Nebenflecken bereits um höher bromierte Substanzen. Möglicherweise ist der starke Anstieg auch auf eine Wechselwirkung des Anions Hydrogentartrat mit dem Bromierungsgemisch zurückzuführen.

3.2.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

ZYKA [11] gibt für **4** bei der Titration mit 0.1 N Brom-Eisessig-Lösung einen Verbrauch von zwei Äquivalenten an.

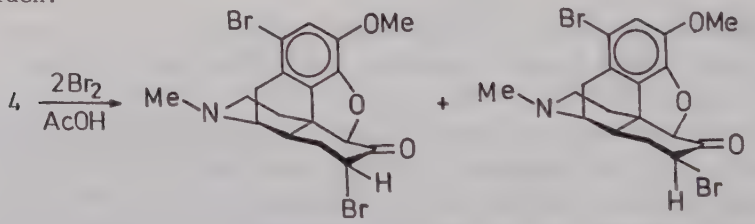
3.2.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

4 reagiert mit Brom in Eisessig rasch. Nach Einengen des Lösungsmittels und Alkalisieren wurde der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert. Erwartungsgemäß entstand 13.



3.2.2.2 Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

Analog zu Kap. 3.1.2.2 wurde der Reaktionsansatz eingeengt, mit Ammoniaklösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Dc waren zwei Substanzen zu erkennen, die sc getrennt werden konnten und als die bekannten **14a** und **14b** [16] identifiziert wurden.

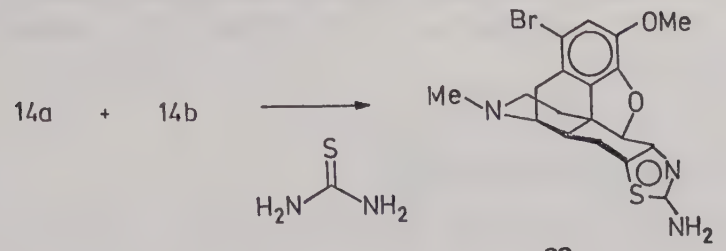


14a 14b

Die NMR-Daten stimmen mit den von RAPOPORT [16] ermittelten überein. Die Massenspektren von **14a** und **14b** zeigen den berechneten Molpeak M^+ 455 und das Isotopenverteilungsmuster für zwei Bromatome.

3.2.2.3 Umsetzung mit Thioharnstoff

14a und **14b** cyclisieren mit Thioharnstoff in Ethanol glatt zum entsprechenden Thiazol **33**.

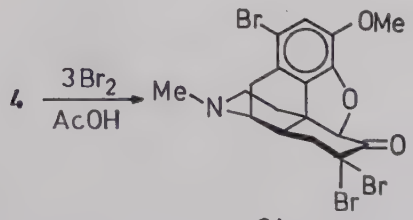


33

Im Protonenresonanzspektrum findet man H-5 bei 5.34 ppm, die Aminogruppe tritt bei 5.25 ppm als Singulett in Resonanz und ist mit D_2O austauschbar. Das IR-Spektrum zeigt NH-Valenzschwingungen bei 3180, 3280 und 3390 cm^{-1}.

3.2.2.4 Umsetzung mit 6 Äquivalenten Brom

Nach FLEISCHHACKER [24] entsteht aus **4** mit 6 Äquivalenten Brom in Eisessig 1,7α,7β-Tribrom-hydrocodon (**34**).



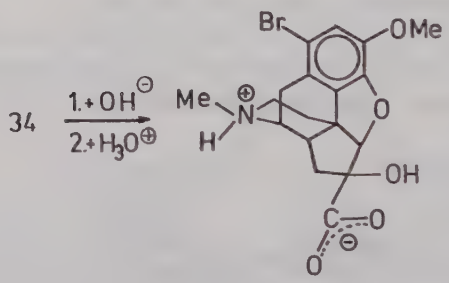
34

3.2.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Um zu noch höher bromierten Produkten zu gelangen, versetzte ich **4** mit Brom in Eisessig analog der Vorschrift von SPEYER und SARRE [8]. Dc entstand **34**, das jedoch nicht rein gewonnen werden konnte.

3.2.4 Umsetzung mit Natronlauge

Das analog zur Methode von SPEYER und SARRE[8] erhaltene Rohprodukt wurde mit Natronlauge in der Wärme digeriert. Nach Abpuffern mit Eisessig, Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol (3:1) und sc Reinigung konnte die von GOTO[22] beschriebene (-)-1-Brom-Sinomenilsäure (**24**) (s.Kap.3.1.3.1) isoliert werden. NMR- und IR-Daten stimmen mit den von FLEISCHHACKER[24] 1983 veröffentlichten Werten überein.



24

3.2.5 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

3.2.5.1 Unter den von uns vorgeschlagenen bromometrischen Titrationsbedingungen entsteht als einziges Produkt 1-Brom-hydrocodon (**13**). Die Methode ist spezifisch und liefert sehr gute, reproduzierbare Werte.

3.2.5.2 Die Untersuchung eines Titrationsansatzes nach ZYKA[11] erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie bei **3**. Dc waren 1-Brom-hydrocodon (**13**) und 1,7,7-Tribrom-hydrocodon (**34**) nachzuweisen (*Abb.13*).

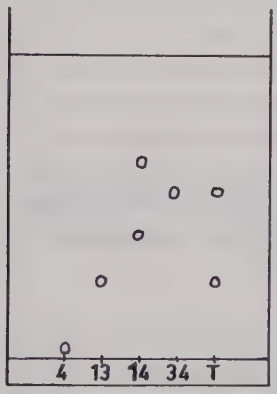


Abbildung 13 :
Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel, Fließmittel: Methanol (T=Titrationsansatz von **4** nach ZYKA)

3.3 HYDROMORPHON (5)

3.3.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

Unter den Bedingungen, die die Ph.Eur.III[10] zur Gehaltsbestimmung von Etacrynsäure vorsieht, konnten keine reproduzierbaren Werte gefunden werden. 0.100 g 5·HCl, mit 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung versetzt und nach einer Wartezeit von 5 min mit 0.1 N-Natriumthiosulfat-Lösung titriert, lieferte, einen Verbrauch von zwei Äquivalenten Brom kalkuliert, Werte bis zu 140%. Erhöhung des Bromid-Bromat-Überschusses und der Wartezeit auf 30 min erbrachte bei Zugrundelegen eines Verbrauchs von vier Äquivalenten Brom auch noch Überwerte, die bei etwa 104% lagen. Dc waren je nach Versuchsbedingungen zwei bzw. vier Substanzflecke zu erkennen. Die Reaktionsansätze wurden nicht aufgearbeitet.

3.3.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

Aufschluß über die Struktur der entstandenen Titrationsprodukte erhofften wir uns von der Umsetzung von 5 mit Brom in Eisessig. ZYKA [11] gibt an, daß "bereits nach 40 bis 50 sec annähernd das Monobromderivat entsteht, die Reaktion aber schnell weiter geht und nach 80 min beendet ist". 5 verbraucht dann nach seinen Angaben vier Äquivalente Brom.

3.3.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

Nach Entfärbung der Reaktionslösung wurde eingeengt, mit Ammoniaklösung alkalisiert und mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. In der organischen Phase befanden sich, neben wenig Ausgangsprodukt, zwei Reaktionsprodukte. Die Trennung gelang sc. Hauptprodukt ist 1-Brom-hydromorphon (35).

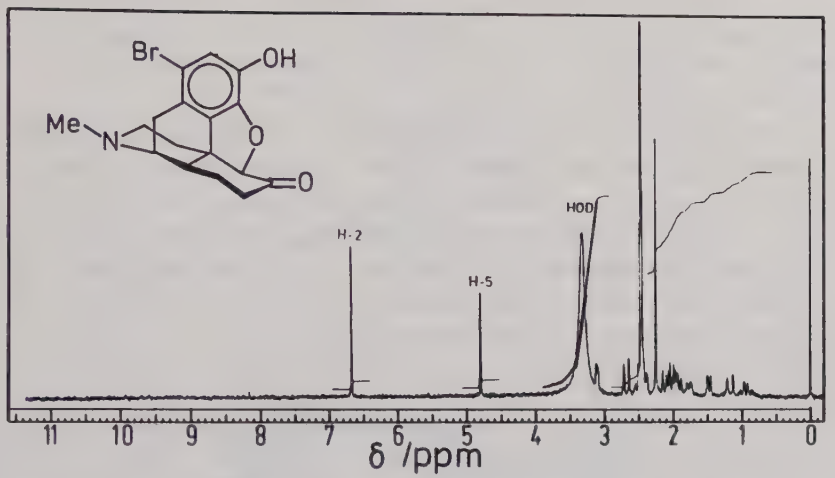
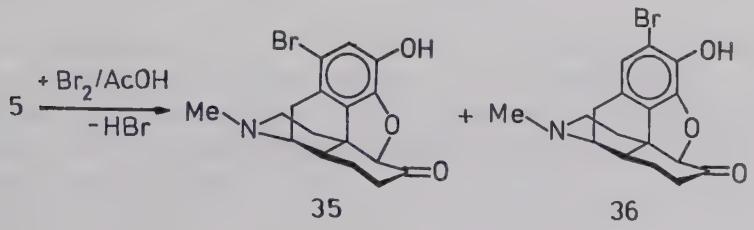
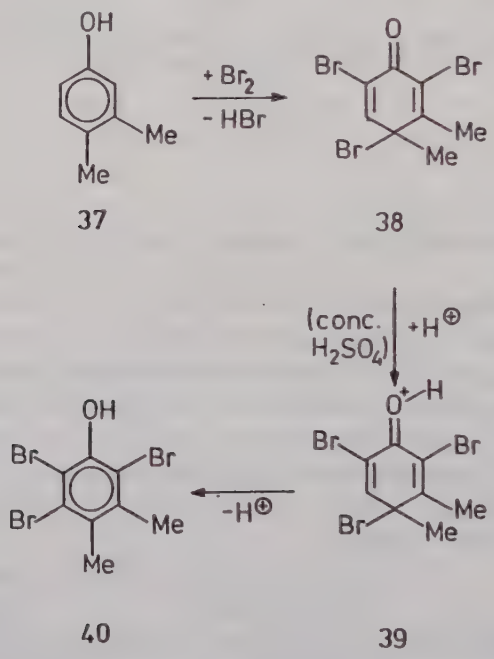


Abbildung 14 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **35** in [D_6] DMSO

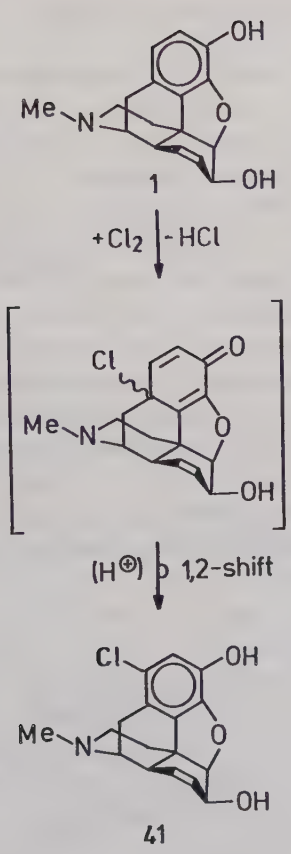
Das Massenspektrum mit dem Molpeak bei $M^{+\cdot}$ 363 und $M^{+\cdot}$+2 365 beweist die erfolgte Monobromierung. Das Protonenresonanzspektrum (*Abb.14*) zeigt im Aromatenbereich ein Singulett der Intensität eines Protons bei 6.80 ppm.
Für das Nebenprodukt **36** wird im Massenspektrum ebenfalls $M^{+\cdot}$ 363 als Molmasse und das Isotopenverteilungsmuster eines Bromatoms gefunden. Im NMR-Spektrum ist auch nur ein aromatisches Proton bei 6.82 ppm zu erkennen.
Da IR-Spektren, Rf-Werte und Schmelzpunkte von **35** und **36** verschieden sind, kann es sich bei **36** nur um das strukturisomere 2-Brom-hydromorphon handeln.



Dem Hauptprodukt wurde die Struktur eines 1-Brom-hydromorphons, dem Nebenprodukt die eines 2-Brom-hydromorphons zugeordnet, da die Halogensubstitution m-ständig zur Hydroxylgruppe mechanistisch bevorzugt ist.
Literaturbekannt sind Halogenierungen in m-Stellung zu freien phenolischen Hydroxylgruppen : Aus 3,4-Dimethylphenol (**37**) entsteht analog zur bromometrischen Bestimmung von "Phenol" DAB 8 [13c] unter Verwendung von 6 Äquivalenten Brom ein Tribromcyclohexadienon (**38**). Bei der Behandlung mit konz. Schwefelsäure wandert der Bromsubstituent unter Rearomatisierung von der p- in die m-Position [31].



P. D. de la Mare et al. (1979)



B.B. Singh, K.L. Kirk, U. Weiss et al. (1982)

1982 untersuchten SINGH, KIRK und WEISS [32] die Chlorierung von Morphin (1) und diskutierten folgenden Mechanismus : Primär soll ein 11-Chlor-Derivat entstehen, das sich unter Wanderung des Chlors in die Position 1 und Aromatisierung zu **41** stabilisiert.

3.3.2.2 Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

Bei der Umsetzung von **5** mit vier Äquivalenten Brom in Eisessig entstanden dc vier Substanzen, bei denen es sich nach den Rf-Werten weder um **5**, noch um **35** oder **36** handelte. Ich konnte jedoch keine der Substanzen isolieren.

Um die Anzahl der Reaktionsprodukte zu begrenzen, ging ich von **35** aus und setzte dieses mit zwei Äquivalenten Brom in Eisessig um. Nach Einengen des Lösungsmittels, Alkalisieren mit Ammoniaklösung und Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol (3:1) erhielt ich eine aus Methanol in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz **42**, deren Massenspektrum (*Abb.15*) die Molmasse M^+ 441 und das Verteilungsmuster für zwei Bromatome zeigt.
Im IR-Spektrum erscheint jedoch die Carbonylschwingung bei 1725 cm^{-1}, liegt also im Bereich unsubstituierter 6-Ring-Ketone dieser Reihe (**35** : 1725 cm^{-1}, **36** : 1720 cm^{-1}).

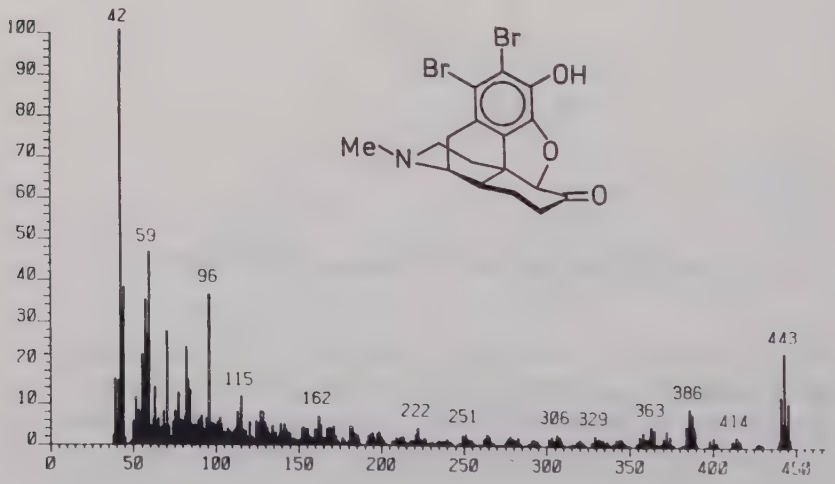
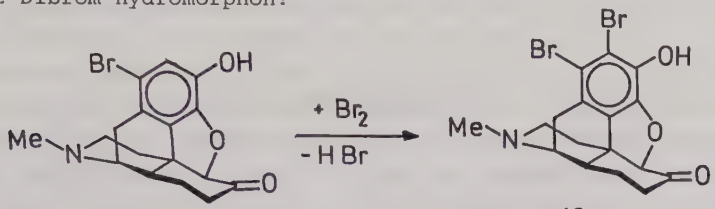


Abbildung 15 : Massen-Spektrum von **42**

Den Strukturbeweis brachte das Protonenresonanzspektrum, das im Aromatenbereich kein Resonanzsignal aufweist. **42** ist also 1,2-Dibrom-hydromorphon!



35 42

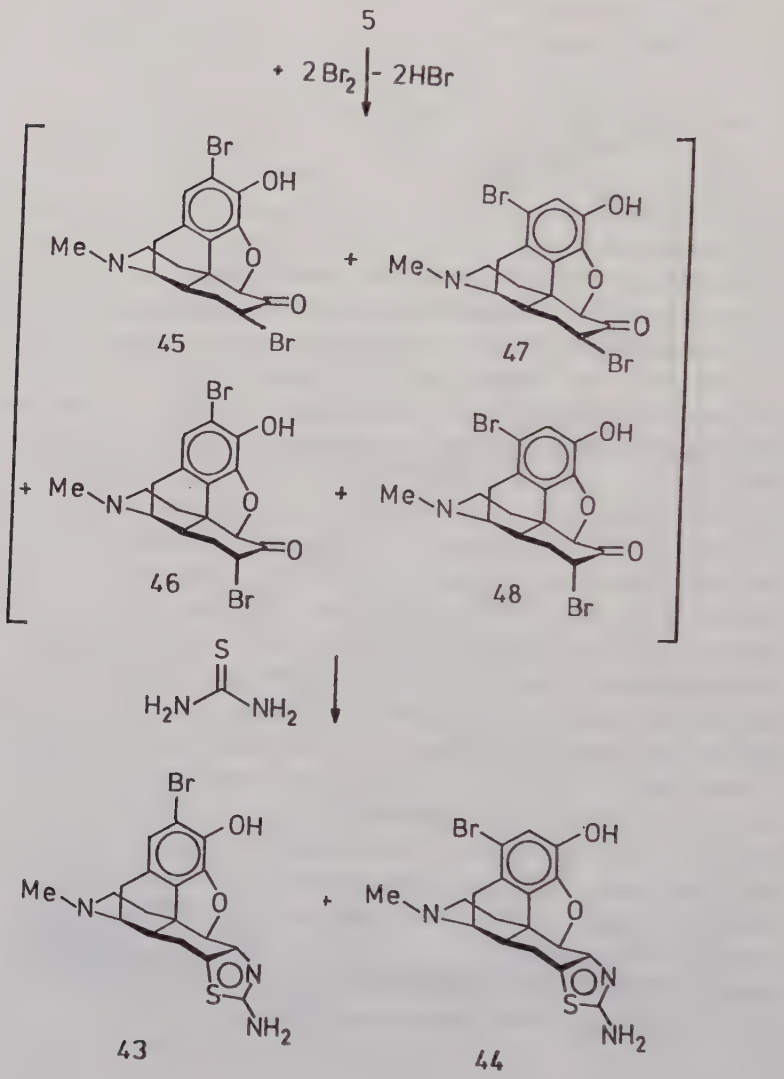
Dieser Weg führte zwar zu einer neuen Substanz, bringt aber keinen Aufschluß über die Struktur der mit vier Äquivalenten Brom entstandenen Produkte. So setzte ich dieses Gemisch mit Thioharnstoff in Ethanol um und erhielt dc zwei Substanzen, die durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten und sc Reinigung getrennt und als Thiazole **43** und **44** identifiziert wurden.

Die Spektraldaten von **43** und **44** sind mit den Daten der Thiazole **17**, **18** und **33** vergleichbar. Im IR-Spektrum erscheinen die C=N- und C=C-Valenzschwingungen bei 1610 bzw. 1600 cm^{-1}, die NH-Banden liegen bei 3190 und 3350 bzw. 3150 und 3330 cm^{-1}, die phenolische Hydroxygruppe absorbiert bei 3410 bzw. 3440 cm^{-1}. Im NMR-Spektrum findet man H-5 bei 5.23 bzw. 5.26 ppm, die Aminogruppe tritt bei 6.79 bzw. 6.71 ppm in Resonanz und ist mit D_2O austauschbar, ebenso wie 3-OH, das bei 9.5 ppm als verbreitertes Singulett erscheint. H-1 von **43** wird bei 6.77 ppm, H-2 von **44** bei 6.81 ppm registriert.

43 und **44** können nur aus α-Bromketonen entstanden sein, bei den vier nicht isolierten Substanzen muß es sich also um 2,7α- (**45**), 2,7β- (**46**), 1,7α- (**47**) und 1,7β-Dibrom-hydromorphon (**48**) handeln.

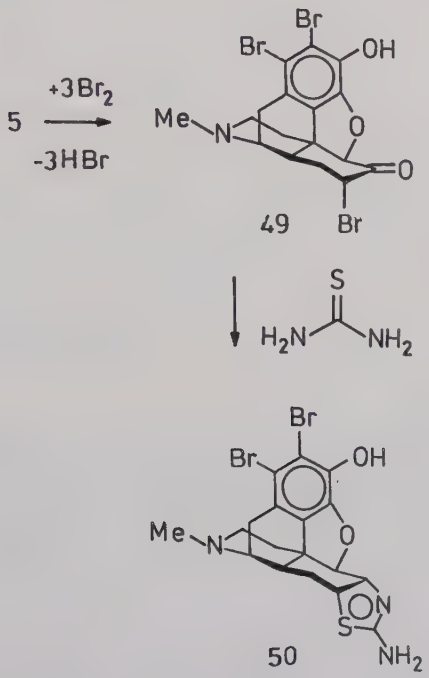
Weitere Erhöhung des Bromzusatzes auf 6 und 8 Äquivalente führte nicht zu neuen Substanzen. Nach Umsetzen der

entstandenen Gemische mit Thioharnstoff in Ethanol konnten nur **43** und **44** isoliert werden.



3.3.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Als maximal bromiertes Derivat wurde 1,2,7β-Tribrom-hydromorphon (**49**) nach der Methode von SPEYER und SARRE[8] synthetisiert. Die Molmasse bei M^+ 519 und das Isotopenverteilungsmuster für drei Bromatome, sowie das Protonenresonanzspektrum ohne Signale im Aromatenbereich und H-7e bei 4.54 ppm beweisen die angenommene Struktur. Das IR-Spektrum mit einer Carbonylbande bei 1728 cm^{-1} spricht zwar nicht für eine Bromierung in 7-Stellung, da aber **49** in bekannter Weise mit Thioharnstoff in Ethanol zum Thiazol **50** reagiert, ist die 7-Bromierung von **49** chemisch bewiesen.



3.3.4 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

3.3.4.1 Eine bromometrische Gehaltsbestimmung analog Etacrynsäure Ph. Eur.III [10] liefert keine reproduzierbaren Werte. Der dc Vergleich der Titrationsansätze mit den durch Bromierung in Eisessig gewonnenen Substanzen läßt jedoch den Schluß zu, daß je nach Überschuß und Einwirkungszeit **35** und **36** bzw. **45**, **46**, **47** und **48** entstehen.

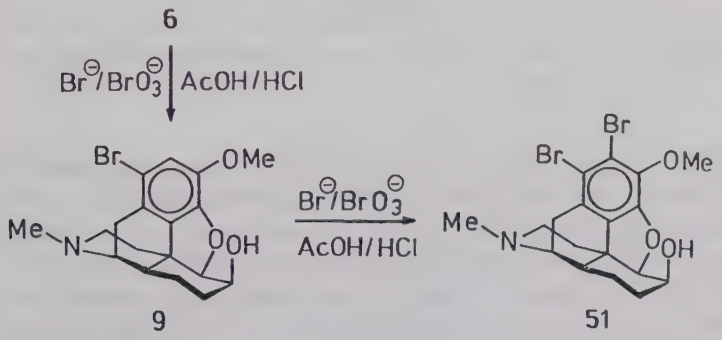
3.3.4.2 Die Angaben von ZYKA[11] können wiederum nicht bestätigt werden. Dc wurde kein Produkt nachgewiesen, das durch Verbrauch von vier Äquivalenten Brom entstanden sein könnte, sondern lediglich 1,2,7β-Tribrom-hydromorphon (**49**).

3.4 DIHYDROCODEIN (6)

3.4.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

Bei der bromometrischen Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur. III[10] wurden mit Dihydrocodein(**6**)hydrogentartrat bei einer Einwaage von 0.150 g Substanz, 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid- Kaliumbromat-Lösung und kurzer Wartezeit (0-5 min) stets zu hohe und stark streuende Werte zwischen 106 und 120% erzielt. Aus den Titrationsansätzen konnte nach Alkalisieren und Ausschütteln mit Ether das bekannte 1-Brom-dihydrocodein (**9**)* isoliert werden.

Bei erhöhtem Reagenzzusatz (20.00 ml), einer Wartezeit von 60 min und berechnet auf einen Verbrauch von vier Äquivalenten Brom wurden ebenfalls zu hohe, zwischen 100 und 103% liegende Werte erhalten. Die Titrationsansätze wurden,wie oben beschrieben,aufgearbeitet und **51** isoliert.
Die Molmasse M^+ 457 und das Isotopenverteilungsmuster sprechen für ein dibromiertes Produkt. Strukturbeweisend ist das NMR-Spektrum (*Abb.16*). Im Aromatenbereich fehlen Protonensignale. **51** ist also 1,2-Dibrom-dihydrocodein.



---

* **9** wurde erstmalig 1923 von SPEYER und KRAUSS[7] als Produkt der Umsetzung von Dihydrocodein-sulfonsäure-(1)-N-oxid mit Bromwasser erwähnt. Sie konnten die Substanz allerdings nicht kristallisieren und charakterisierten sie deshalb über ihr Jodmethylat. SPEYER und ROSENFELD[33] beschrieben dann 1925 die Hydrierung von 1-Brom-codein (**7**) zu **9**.

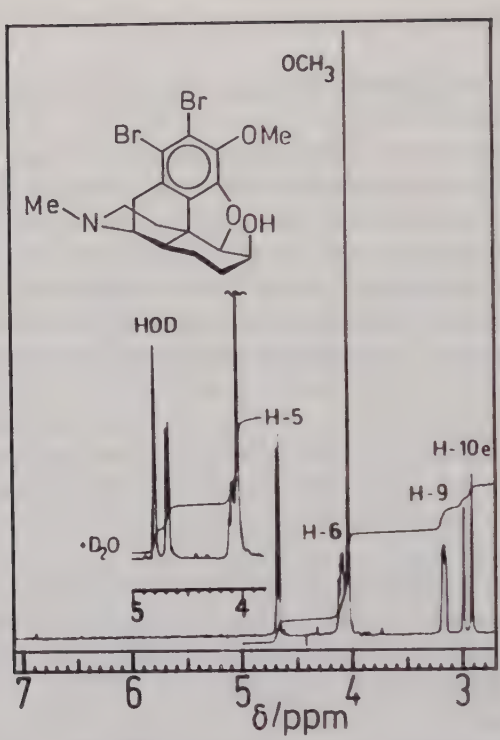


Abbildung 16 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **51** in $CDCl_3$

H-5 erscheint bei 4.64 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von 5.3 Hz. H-6 tritt bei 4.06 ppm in Resonanz; das Multiplett vereinfacht sich nach D_2O-Austausch, da die H/OH-Kopplung wegfällt. H-9 wird bei 3.14 ppm als Doppeldublett registriert. Charakteristisch ist das Dublett von H-10e bei 2.82 ppm mit der großen geminalen Kopplung von 19 Hz (siehe Kap. 3.1.3.3).

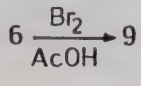
Die zu hohen und streuenden Werte bei allen Titrationsansätzen sprechen wiederum analog zu Hydrocodon(**4**)hydrogentartrat für eine Reaktion des Anions mit dem Bromierungsgemisch.

3.4.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

ZYKA [11] gibt für **6** einen Verbrauch von zwei Äquivalenten Brom an und erläutert, daß "Wasser selbst in geringsten Mengen stört und eine Erhöhung der Resultate verursacht"- möglicherweise ein weiterer Grund für die im Kap. 3.4.1 beschriebenen schlechten Titrationsergebnisse.

3.4.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

Auch **6** reagiert schnell mit Brom in Eisessig. Nach Einengen der Lösung und Alkalisieren wurde mit Ether ausgeschüttelt. In der organischen Phase befand sich wie erwartet **9**.



3.4.2.2 Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

Bei der Umsetzung von **6** mit 4 und mehr Äquivalenten Brom in Eisessig konnte immer nur **9** isoliert werden. **51** war nie nachzuweisen.

3.4.2.3 Photochemische Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

6 wurde mit 4 Äquivalenten Brom in Eisessig längere Zeit dem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion, es war ein dc einheitliches Produkt entstanden, wurde die Lösung eingeengt, mit Ammoniaklösung auf pH 8 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. In der Etherphase befanden sich jetzt zwei Substanzen, die sc getrennt wurden.

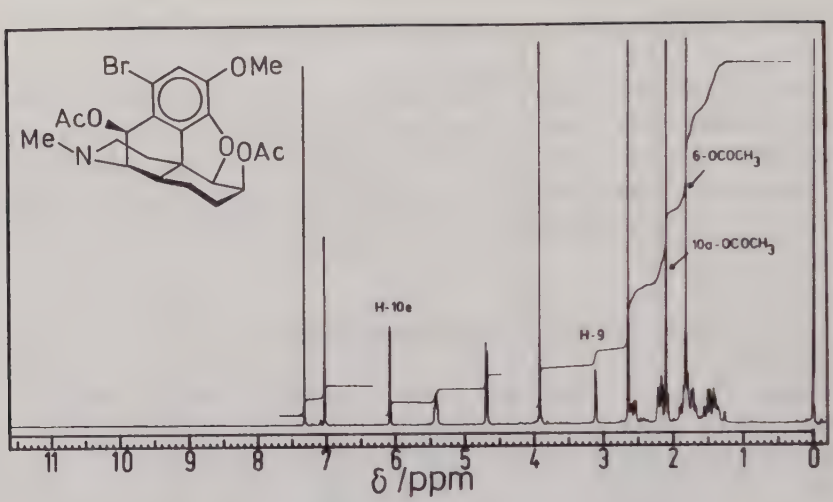


Abbildung 17 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **52** in $CDCl_3$

Das IR-Spektrum von **52** zeigt eine scharfe Bande bei 1730 cm^{-1}, das Massenspektrum liefert die Molpeaks M^+ 479 und M^+ +2 481. Strukturbeweisend ist das Protonenresonanzspektrum (*Abb.17*). Im Aromatenbereich ist ein Signal der Intensität eines Protons bei 6.97 ppm zu erkennen. H-6 ist zu tiefem Feld verschoben und wird bei 5.38 ppm registriert, während H-5 im üblichen Bereich als Dublett bei 4.65 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 6.1 Hz erscheint. Neben den Singuletts für OCH_3 (bei 3.89 ppm) und NCH_3 (bei 2.62 ppm) findet man zwei weitere Singuletts der Intensität dreier Protonen, die im Einklang mit dem IR-Spektrum Acetoxygruppen zuzuordnen sind. Bei 1.80 ppm tritt die 6-Acetoxygruppe in Resonanz und erklärt die paramagnetische Verschiebung von H-6. Das charakteristische Dublett von H-10e (vgl.*Abb.16*) mit der geminalen Kopplung zu H-10a und ein Signal für H-10a fehlen. Die zweite Acetoxygruppe bei 2.08 ppm muß sich also in 10a-Stellung befinden. H-10e wird drastisch zu tiefem Feld verschoben, erscheint bei 6.03 ppm und koppelt nur noch mit einer sehr kleinen Kopplungskon-

stanten mit H-9, das bei 3.08 ppm in Resonanz tritt. **52** ist also 6α,10α-Diacetoxy-1-brom-dihydrocodein.
Die zweite Substanz 53 hat im Vergleich zu 52 eine um 42 Masseneinheiten kleinere Molmasse. Sie enthält ebenfalls ein Brom und zeigt im IR-Spektrum eine scharfe Carbonylbande bei 1712 cm^{-1} und eine OH-Schwingung bei 3440 cm^{-1}. Welche Acetoxygruppe hydrolysiert wurde, zeigt das NMR-Spektrum (*Abb.18*). H-2 erscheint bei 7.09 ppm. H-6 tritt tieffeldverschoben bei 5.34 ppm in Resonanz, 6-OH bleibt also acetyliert. Die Acetoxygruppe wird bei 1.74 ppm registriert. Das mit D_2O austauschbare Dublett bei 5.19 ppm gibt den Resonanzort des 10a-OH wieder. Das Dublett bei 4.75 ppm zeigt dieselbe Kopplungskonstante von 4.8 Hz und vereinfacht sich nach D_2O-Zugabe zum

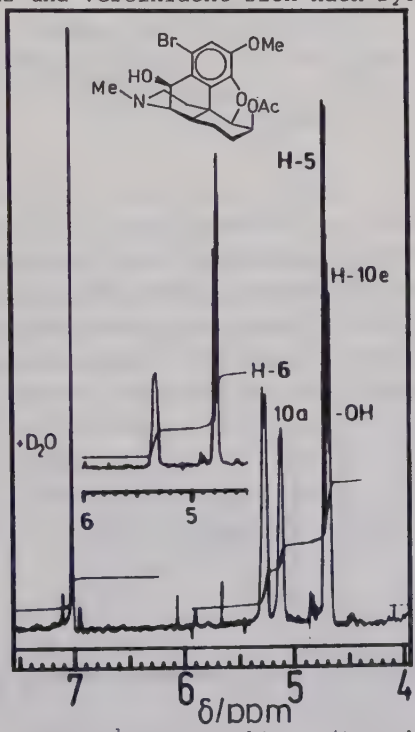
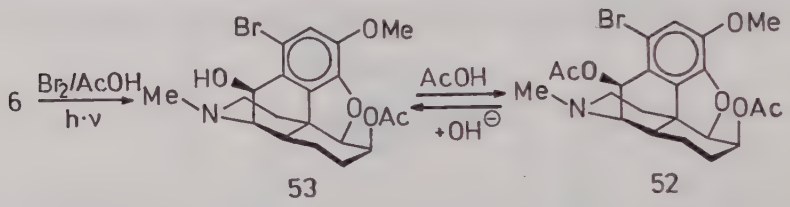


Abbildung 18 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von 53 in 100% [D_6] DMSO

Singulett. Es ist also H-10e zuzuordnen. H-9 erscheint als Singulett bei 3.06 ppm. H-5 wird als Dublett bei 4.79 ppm registriert.

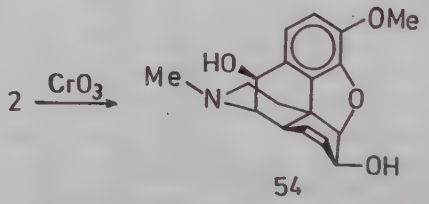
Doppelresonanzversuche brachten den letzten Beweis. Nach Einstrahlen bei 5.2 ppm (10a-OH) vereinfacht sich das Dublett bei 4.75 ppm zum Singulett (H-10e). Nach Einstrahlen bei 5.3 ppm (H-6) vereinfacht sich das Dublett bei 4.79 ppm zum Singulett (H-5).

Wie dc Untersuchungen beweisen, entstand in der Reaktionslösung zunächst **53**, das durch überschüssigen Eisessig zu **52** acetyliert wurde. Während der Aufarbeitung mit Hydroxidionen wurde **52** wieder teilweise zu **53** hydrolysiert.



53 52

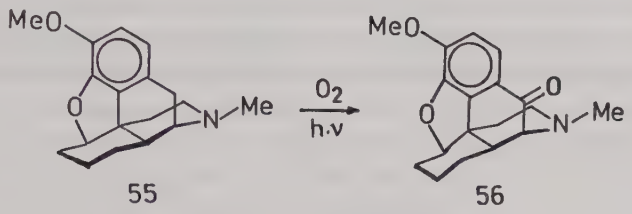
Handelt es sich bei der Hydroxylierung in 10-Stellung um eine Oxidation durch Brom? RAPOPORT [34] oxidierte Codein (**2**) mit Chromsäure zu 10-Hydroxy-codein (**54**) und diskutierte die Konfiguration an C-10 [35]. Er bewies chemisch, daß die Hydroxygruppe axial auf Ring B steht, d.h. trans zur tertiären Aminogruppe; sie ist α-ständig wie die Hydroxygruppe von **53**.



54

H.Rapoport und C.Masamune (1955)

Daß die 10-Position auch durch Photooxidation angreifbar ist, berichteten HÄFLIGER, BROSSI und Mitarbeiter 1956 [36]. Sie setzten wässrige Lösungen von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan **(55)**hydrobromid nach Begasung mit Sauerstoff 3 Tage dem Sonnenlicht aus und isolierten aus der Lösung das entsprechende 10-Oxo-Derivat **(56)**.

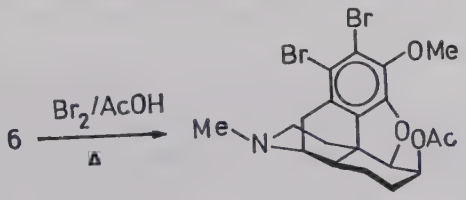


55 56

O.Häfliger, A.Brossi et al. (1956)

3.4.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Aus **6** entsteht unter Verwendung der Methode von SPEYER und SARRE [8] 6-Acetoxy-1,2-dibrom-dihydrocodein **(57)**. Die Molmasse M^+ 499 und das Isotopenverteilungsmuster für zwei Bromatome spricht für die angenommene Struktur. Die Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} beweist die Acetylierung. Das Protonenresonanzspektrum zeigt im Aromatenbereich keine Signale. H-5 wird bei 4.73 ppm registriert und H-6 tritt paramagnetisch verschoben bei 5.44 ppm in Resonanz. Die drei Protonen der Acetoxygruppe erscheinen bei 1.76 ppm als Singulett.



57

3.4.4 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

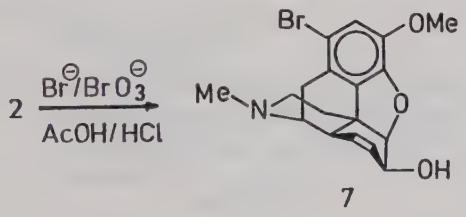
3.4.4.1 Bei der Titration nach Ph. Eur. III [10] entstehen je nach Bromierungsüberschuß einheitlich **9** bzw. **51**. Die Methode ist trotzdem ungeeignet, da sie zu hohe und streuende Werte liefert.

3.4.4.2 Mit Brom in Eisessig reagiert **6**, wie von ZYKA [11] beschrieben, unter milden Reaktionsbedingungen (in der Kälte und unter Lichtausschluß) nur zum 1-Brom-dihydrocodein (**9**).

3.5 CODEIN (2)

3.5.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

Bei der bromometrischen Gehaltsbestimmung von Codein (2) analog Etacrynsäure Ph. Eur. III [10] wurden stets zu hohe Werte (bei etwa 116%) erhalten. Dc sind zwei Folgeprodukte nachweisbar; Hauptprodukt ist das bekannte 1-Brom-codein (7) [1]. Bei Erhöhung des Bromüberschusses errechnet sich unter Verbrauch von vier Äquivalenten ein Gehalt von 99%. Das Dc zeigt jetzt jedoch drei Flecke, wobei ein Fleck 7 zuzuordnen ist. Die Nebenprodukte konnten nicht isoliert werden.



7

3.5.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

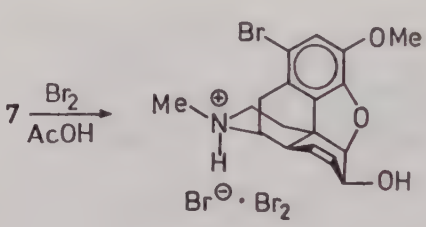
Nach ZYKA [11] "verbraucht 2 in Eisessig zwei Äquivalente Brom und reagiert zum Monobromderivat, während sich durch Wasserzugabe die Resultate erhöhen und keine definierten Produkte entstehen". Seine Beobachtungen stimmen mit den in Kap. 3.5.1 beschriebenen Untersuchungen überein.

3.5.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

2 reagiert mit Brom in Eisessig in kurzer Zeit. Nach üblicher Aufarbeitung wurde 1-Brom-codein (7) isoliert.

3.5.2.2 Umsetzung mit 6 Äquivalenten Brom

Im Unterschied zu den bis hierher beschriebenen Substanzen besitzt **2** eine Doppelbindung. Wir erhofften uns eine Reaktion an dieser Stelle und setzten **7** mit vier Äquivalenten Brom (zwei für eine vollständige Substitution am Aromaten und zwei für eine Addition an der Doppelbindung) um. Nichts dergleichen passierte. Aus der Reaktionslösung fiel ein gelbes kristallines Pulver aus, bei dem es sich um 1-Brom-codein-hydrobromid-perbromid (**58**)* handelt. Rf-Wert, Molmasse und Protonenresonanzspektrum stimmen mit den Daten von 1-Brom-codein (**7**) überein.



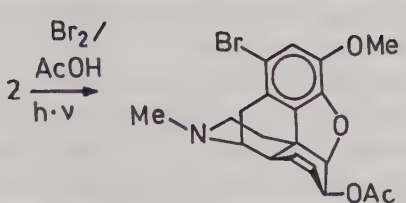
58

3.5.2.3 Photochemische Umsetzung mit 4 Äquivalenten Brom

2 wurde in einer Brom-Eisessig-Lösung mit einer 300W-Lampe bestrahlt. Bereits nach kurzer Zeit verfärbte sich die Lösung und die Reaktion wurde abgebrochen. Aus der Lösung konnte

---

* 1881 berichtete VONGERICHTEN[37], der die Vorschrift von ANDERSON[1] nacharbeitete, daß bei Zusatz von Bromwasser zu einer wässrigen Suspension von **2** ein immer wieder in Lösung gehender Niederschlag von"Monobromcodeindibromid" (**58**) entsteht.



59

das bekannte 1-Brom-6-acetoxy-codein (**59**)[38] gewonnen werden.

3.5.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Aus Ansätzen, die nach der Methode von SPEYER und SARRE [8] hergestellt wurden, konnten keine Produkte isoliert werden. Dc waren 5 Substanzen zu erkennen, von denen eine **59** zuzuordnen ist.

3.5.4 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Salzsäure

Die bisher beschriebenen Ergebnisse befriedigen nicht. Es fand keine Bromaddition an der Doppelbindung statt, eine Dehydrierung des Allylalkohols zu einem α,β-ungesättigten Keton unterblieb ebenso wie eine Bromsubstitution in Allylstellung.

MOUSSA und SAFWAT [12] bestimmten den Morphingehalt in Injektionslösungen mit einem Überschuß an 0.01 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung in salzsaurem Milieu und jodometrischer Rücktitration. Unter den angegebenen Bedingungen sollen 6 Äquivalente Brom verbraucht werden.
Ich übertrug die Vorschrift auf **2** und erhielt nach Alkalisieren der austitrierten Lösung, Ausschütteln mit Ether und sc Reinigung ein scheinbar sauberes Produkt. Das Protonen-

resonanzspektrum zeigt jedoch, daß es sich um ein Gemisch zweier Substanzen handelt, wobei die eine im Aromatenbereich mono-, die andere disubstituiert ist. Die Signale für H-5 und H-6 sind vorhanden, während im Bereich der olefinischen Protonen keine Resonanzsignale auftreten. Eine sc Trennung der beiden Substanzen war nicht möglich, da selbst im polaren Fließmittel Ethanol/H_2O (1:1) nur geringe Auftrennung erfolgt. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten die beiden Substanzen einzeln synthetisiert werden.

Nach kurzer Einwirkungszeit des Bromierungsgemisches entsteht ein tribromiertes Produkt, dessen Schmelzpunkt, Verbrennungsanalyse und Molmasse mit dem von SPEYER und KRAUSS [7] beschriebenen 1,7,8-Tribrom-dihydrocodein (**10**) übereinstimmen. Das Protonenresonanzspektrum (*Abb. 12*) liefert den Strukturbeweis und Hinweise auf die Konfiguration und Konformation von **10**. H-2 tritt bei 6.96 ppm in Resonanz. Bei 5.73 ppm erscheint 6-OH als mit D_2O austauschbares Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 6.3 Hz. H-5 wird bei 4.71 ppm beobachtet und koppelt mit H-6 (J = 5.5 Hz). H-6 ist durch die Bromierung in 7α-Stellung zu tieferem Feld verschoben und wird bei 4.24 ppm als Multiplett registriert, das sich nach D_2O-Zusatz durch den Wegfall der H/OH-Kopplung vereinfacht. Im Bereich der Methinprotonen erscheinen zwei weitere Protonen als Doppeldublett, H-7 bei 4.66 ppm und H-8 bei 3.94 ppm. Aufgrund der Kopplungskonstanten, dem daraus abgeleiteten Diederwinkel ϕ zwischen den vicinalen Protonen und unter der Voraussetzung, daß die Bromaddition bis-trans-axial erfolgt, ist **10** 1,7α,8β-Tribromdihydrocodein, wobei der Ring C in der Wannenform bleibt.

Durch Erhöhen des Bromierungsüberschusses und Verlängern der Einwirkungszeit läßt sich die zweite Substanz **60** darstellen. Molmasse und Verbrennungsanalyse sprechen für ein tetrabromiertes Produkt. Die NMR-Daten, Resonanzorte und Kopplungskon-

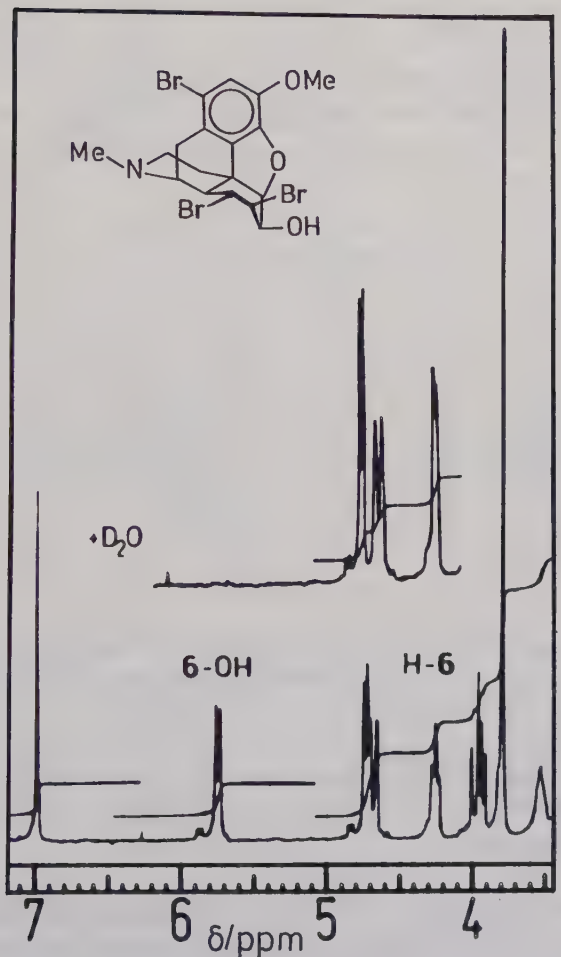


Abbildung 19 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **10** in 100% [D_6] DMSO

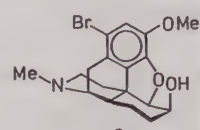
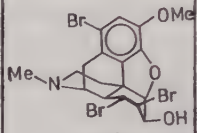
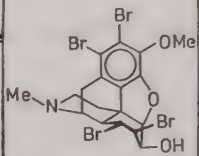
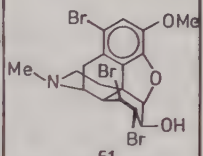
	 9	 10	 60	 61
H-5	4.54	4.71	4.81	4.73
H-6	3.85	4.24	4.28	3.91
6-OH	4.50	5.73	5.84	5.80
H-7	-	4.66	4.67	4.85
H-8	-	3.94	3.99	3.64
H-14	2.39	2.30	2.30	3.05
$J_{5/6}$	4.8	5.5	5.6	4.3
$J_{H/OH}$	5.0	6.3	6.6	6.7
$J_{6/7}$	-	0-1	1.7	9.2
$J_{7/8}$	-	11.3	11.1	9.2
$J_{8/14}$	-	17.7	?	11.7

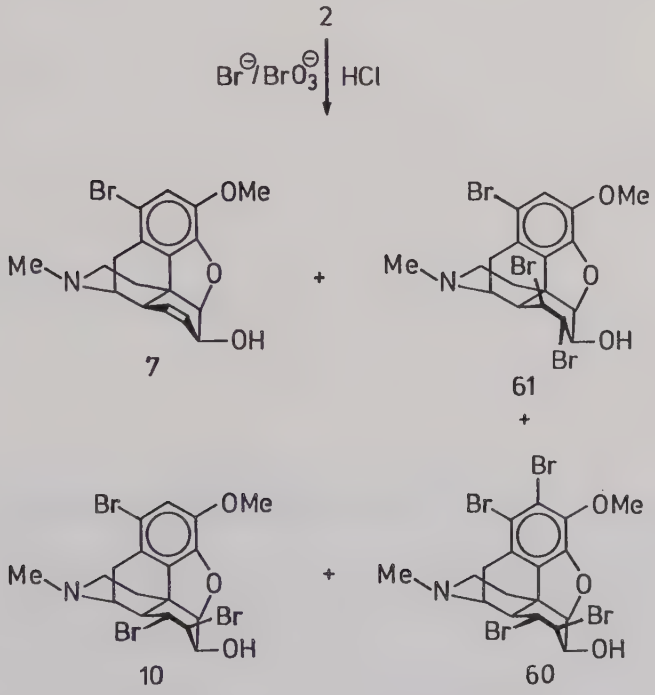
Tabelle 1 : Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektren von **9**, **10**, **60** und **61** in 100% [D_6] DMSO

stanten stimmen mit den Werten von **10** überein (*Tab.1*); im Aromatenbereich fehlen Signale. **60** ist also 1,2,7α,8β-Tetrabrom-dihydrocodein.

Bei der Darstellung von **10** konnte ein Nebenprodukt isoliert werden, das nach Molmasse und Verbrennungsanalyse die gleiche Zusammensetzung wie **10** hat. Rf-Wert und Schmp. unterscheiden sich jedoch erheblich. Die Struktur konnte aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums (*Tab.1*) geklärt werden. H-6 ist diamagnetisch verschoben und erscheint bei 3.91 ppm; H-7 tritt um 0.2 ppm zu höherem Feld verschoben auf. Die Kopplungskonstanten zwischen H-6, H-7, H-8 und H-14 sind verschieden von den

Konstanten bei **10** und **60**. Die daraus berechneten Diederwinkel sprechen für ein 1,7β,8α-Tribrom-dihydrocodein (**61**).

Dc Untersuchung des ursprünglich nach der Vorschrift von MOUSSA und SAFWAT[12] hergestellten Ansatzes zeigt, daß unter diesen Bedingungen 4 Produkte entstehen: **7**, **10**, **60** und **61**.



3.5.5 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

3.5.5.1 Die bromometrische Gehaltsbestimmung in Eisessig/Salzsäure liefert ungenaue, nicht reproduzierbare Werte.
3.5.5.2 Nach der Methode von ZYKA[11] reagiert **2** mit Brom in Eisessig einheitlich zu **7**.

3.5.5.3 Die bromometrische Gehaltsbestimmung in Salzsäure liefert keine einheitlichen Produkte. Die Bestimmung so zu verändern, daß ein Produkt unter Verbrauch von 6 Äquivalenten Brom entsteht, hieße die Wartezeit auf drei Stunden auszudehnen.

3.6 MORPHIN (1)

3.6.1 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Eisessig/Salzsäure

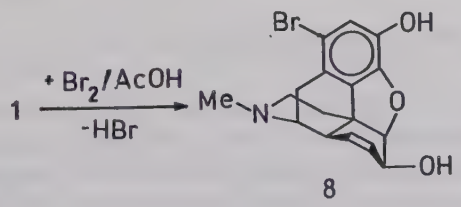
Unter den Bedingungen, die die Ph. Eur. III[10] zur Gehaltsbestimmung von Etacrynsäure vorsieht, konnten keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielt werden. Mit 0.200 g Substanz, 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und 15 min Wartezeit wurden zu geringe Werte gefunden. Erhöhung des Bromierungsüberschusses und Verlängerung der Wartezeit erbrachten bei Zugrundelegen eines Verbrauchs von vier Äquivalenten Brom ebenfalls Unterwerte. Aus den Titrationsansätzen konnte keine Substanz isoliert werden.

3.6.2 Umsetzung mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig

ZYKA[11] gibt für **1** einen Verbrauch von vier Äquivalenten Brom an.

3.6.2.1 Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom

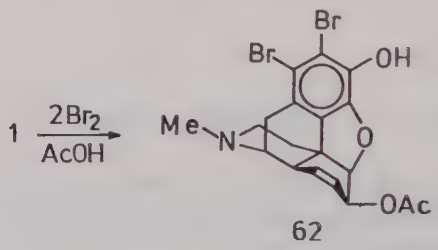
1 reagiert mit Brom in Eisessig schnell. Der nach Zugabe von Ammoniaklösung erhaltene Niederschlag erwies sich als das bekannte 1-Brom-morphin (**8**)[5].



8

3.6.2.2 Umsetzung mit 6 Äquivalenten Brom

Um eine quantitative Bromaddition an der Doppelbindung zu ermöglichen, wurde **1** mit 6 Äquivalenten Brom in Eisessig umgesetzt. Nach drei Tagen wurde mit Ammoniaklösung neutralisiert und eine chloroformlösliche Substanz extrahiert.
Das Massenspektrum von **62** weist als Molpeak M^+ 483 und das Isotopenverhältnis für zwei Bromatome auf. Im IR-Spektrum ist eine scharfe Carbonylbande bei 1728 cm^{-1} und eine OH-Valenzschwingung bei 3630 cm^{-1} zu erkennen. Den Strukturbeweis bringt das Protonenresonanzspektrum. Im Aromatenbereich treten keine Resonanzsignale auf. H-7 und H-8 erscheinen bei 5.58 ppm bzw. 5.51 ppm; bei 2.09 ppm tritt eine Acetoxygruppe in Resonanz; H-6 ist um 1 ppm zu tieferem Feld verschoben, 6-OH ist also acetyliert. Die phenolische Hydroxygruppe wird bei 10.11 ppm als breites Singulett registriert und ist mit D_2O austauschbar. **62** ist also 6-Acetoxy-1,2-dibrom-morphin.



62

3.6.3 Umsetzung mit Brom-Eisessig-Lösung

Aus Ansätzen, die nach der Methode von SPEYER und SARRE [8] hergestellt wurden, konnten keine Produkte isoliert werden. Dc waren mehrere Flecke zu erkennen.

3.6.4 Umsetzung mit Bromid/Bromat in Salzsäure

Aus Titrationsansätzen nach MOUSSA und SAFWAT [12] (s.Kap. 3.5.4) konnte keine Substanz isoliert werden. Bei Ammoniakzugabe färbte sich die Lösung langsam rot bis violett. Weder bei basischem, noch bei neutralem oder schwach saurem pH konnte ein Produkt ausgeschüttelt werden.

3.6.5 Umsetzung mit Brom in Bromwasserstoffsäure

Bereits 1898 beschrieb CAUSSE[6] die Darstellung tri- und tetrabromierter Produkte des Morphins (**1**). Er bromierte **1** in siedender Bromwasserstoffsäure. Aus dem gelben kristallinen Niederschlag, der sich nach Filtrieren und Abkühlen bildete, isolierte er durch fraktionierte Kristallisation zwei Substanzen,"α-Tetrabrom-morphin" und "Tribrom-morphin" der Zusammensetzung $C_{17}H_{15}Br_4NO_3 \cdot HBr$ bzw. $C_{17}H_{16}Br_3NO_3 \cdot HBr$. Aus der Mutterlauge erhielt er durch Zusatz von H_2O_2 das isomere "β-Tetrabrom-morphin". MOREL und Mitarbeiter [39] bromierten 1929 verschiedene Alkaloide mit Bromwasserstoffsäure und H_2O_2, dabei erhielten sie aus **1** das von CAUSSE beschriebene "β-Tetrabrom-morphin". Sowohl CAUSSE als auch MOREL und Mitarbeiter geben lediglich Schmp. und Verbrennungsanalyse der Substanzen an. Im Beilsteinwerk werden die Arbeiten unter "Umwandlungsprodukte von unbekannter Konstitution aus Morphin" beschrieben [40].
Da eine Tri- bzw. Tetra**substitution** an **1** höchst unwahrscheinlich ist, arbeitete ich die Vorschrift von CAUSSE nach.

Aus dem gelben Niederschlag wurden durch Umkristallisation aus wasserfreiem Methanol farblose Kristalle des angegebenen Schmp. gewonnen. Molmasse und Verbrennungsanalyse von **63**·HBr sprechen für ein Produkt der Zusammensetzung $C_{17}H_{17}Br_4NO_3 \cdot HBr$.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3620 cm^{-1} eine OH-Schwingung, bei 2500 cm^{-1} die NH^+-Schwingung und bei 1600 und 1630 cm^{-1} die für Aromaten typischen Absorptionsbanden. Um 1700 cm^{-1} fehlen Banden, eine eventuelle Oxidationsreaktion an der 6-Hydroxygruppe konnte somit ausgeschlossen werden.
Aufschluß über die Struktur von **63**·HBr bringt das NMR-Spektrum (*Abb.20*). Die phenolische Hydroxygruppe und NH^+ erscheinen als mit D_2O austauschbare Singuletts bei 10.64 bzw. 10.12 ppm, 6-OH als austauschbares Dublett bei 5.80 ppm. Im Aromaten-

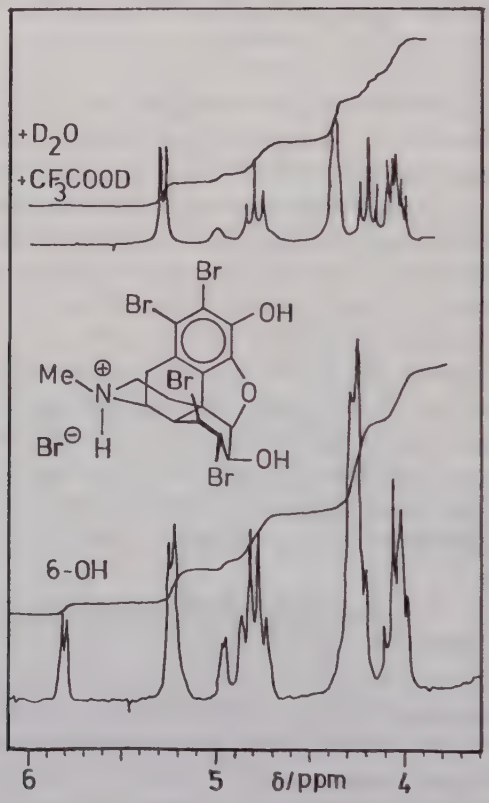


Abbildung 20 : 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **63**·HBr in 100% $[D_6]$ DMSO

bereich und im Bereich olefinischer Protonen fehlen Resonanzsignale. H-5 erscheint bei 5.27 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 7.4 Hz. Das Doppeldublett bei 4.78 ppm ist H-7 zuzuordnen, H-6 sieht man bei 4.02 ppm als Doppeldublett mit $J_{6/7}$ = 11 Hz und $J_{5/6}$ = 7.4 Hz. H-8 wird als Triplett bei 4.17 ppm (J = 11 Hz) registriert. H-9 tritt bei 4.26 ppm in Resonanz. Aus den Kopplungskonstanten und im Vergleich mit den tri- und tetrabromierten Substanzen **10**, **60** und **61** (*s.Tab.1*) folgt, daß **63**·HBr 1,2,7β,8α-Tetrabrom-dihydromorphin-hydrobromid ist.

Die methanolische Mutterlauge wurde, wie angegeben, eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Petrolether und anschließend aus Methanol umkristallisiert.
Das Massenspektrum von **64**·HBr zeigt das Isotopenverteilungsmuster für drei Bromatome, das IR-Spektrum liefert vergleichbare Daten wie **63**·HBr.
Bei einem tribromierten Produkt wäre analog zu **10** und **60** mit einer Monosubstitution im Aromaten zu rechnen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt allerdings im Aromatenbereich keine Resonanzsignale. Analog zu **63**·HBr werden drei mit D_2O austauschbare Protonen registriert (3-OH, 6-OH und NH^+). H-5 tritt bei 4.97 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 5.4 Hz auf. H-6 erscheint bei 4.04 ppm. Zwei Methinprotonen (H-9 und H-14) treten bei 4.35 ppm in Resonanz. Das Doppeldublett mit $J_{6/7}$ = 11 Hz und $J_{7/8\beta}$ = 1.5 Hz bei 4.70 ppm kann aufgrund der chemischen Verschiebung nur einem Proton an C-7 zuzuordnen sein. Aus der Kopplungskonstanten zu H-6 wird es als das α-ständige Proton identifiziert.
64·HBr ist 1,2,7β-Tribrom-dihydromorphin-hydrobromid und somit durch Addition von HBr an die Doppelbindung entstanden.
Aus der wässrigen Mutterlauge konnte ich durch Zusatz von Wasserstoffperoxid eine Substanz gewinnen, die allerdings in allen spektroskopischen Daten mit **63**·HBr übereinstimmt.
Ein "β-Tetrabrom-morphin" konnte ich nicht isolieren.

3.6.6 Zusammenfassung der analytischen Untersuchungen

3.6.6.1 Die bromometrische Gehaltsbestimmung in Eisessig/Salzsäure liefert keine reproduzierbaren Ergebnisse.
3.6.6.2 Nach der Methode von ZYKA[11] entstehen **8** und **62**.
3.6.6.3 Bei der Titration nach MOUSSA und SAFWAT[12] muß in Analogie zu den Ergebnissen bei Codein (**2**) ein Tetrabromdihydromorphin entstehen, das sich aber aus diesem Reaktionsansatz nicht isolieren ließ. Eine dc Untersuchung des Titrationsansatzes legt den Schluß jedoch nahe.

4 ZUSAMMENFASSUNG

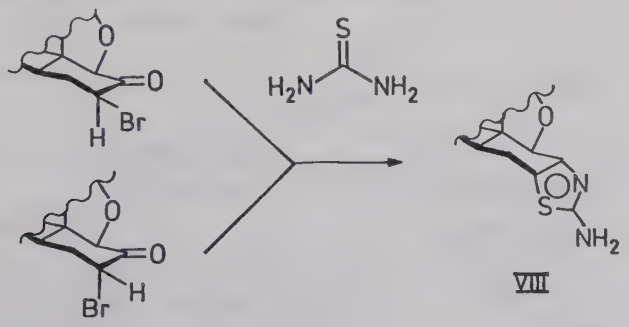
Bromierungsprodukte von Morphin **(I)**, Codein **(II)**, Oxycodon **(III)**, Hydrocodon **(IV)**, Hydromorphon **(V)** und Dihydrocodein **(VI)** wurden dargestellt, isoliert, in ihrer Struktur aufgeklärt und stereochemische Aspekte diskutiert; einige Produkte wurden chemisch charakterisiert.

4.1 Mit Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung in Eisessig/Salzsäure entstanden in der Regel die literaturbekannten 1-Bromderivate. Ausnahme und vorher nicht beschrieben war 1,2-Dibrom-dihydrocodein.

4.2 Mit N-Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig konnten unter Verwendung von zwei Äquivalenten Brom erwartungsgemäß die literaturbekannten, im Aromaten substituierten Produkte dargestellt werden. Neu waren 1-Brom-hydromorphon und 2-Brom-hydromorphon.

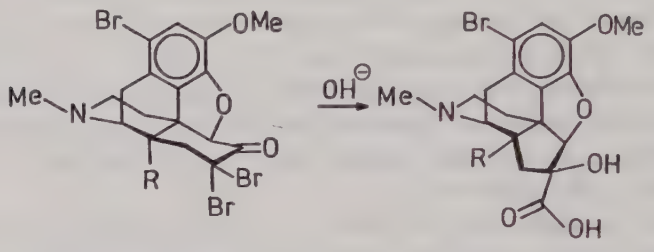
Vier Äquivalente Brom führten bei **III**, **IV** und **V** neben Substitution am Aromaten zu den in 7-Position bromierten Produkten **VII**. Erstmals beschrieben wurden 1,7α-Dibrom-oxycodon und 7α-Brom-oxycodon. Ein 7β-Bromderivat entstand im Gegensatz zu **IV** und **V** nicht.

Die chemische Charakterisierung der Bromketone erfolgte unter Bildung der entsprechenden Thiazole **VIII**.



VII **VIII**

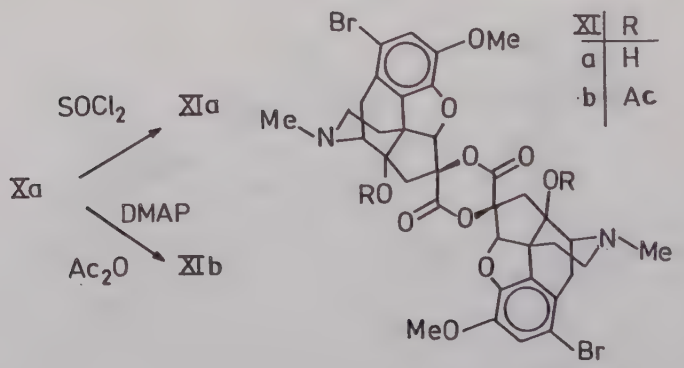
4.3 Mit Brom-Eisessig-Lösung in der Wärme konnten von **III** und **IV** die 1,7,7-Tribromderivate **IXa,b** synthetisiert werden, die durch Umsetzung mit Natronlauge in die ringverengten α-Hydroxycarbonsäuren **Xa,b** überführt wurden.



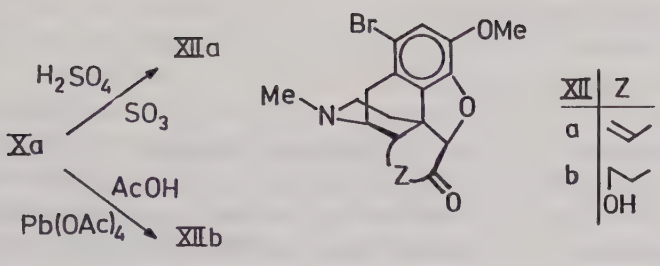
IXa,b Xa,b

	R
a	OH
b	H

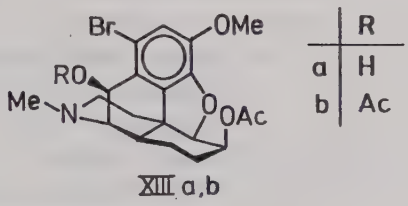
Die Derivate sind zwar literaturbekannt, ihre richtige Struktur konnte jetzt durch Spektraldaten aufgeklärt werden. Aus **Xa** wurden weitere Produkte hergestellt, von denen die Lactide **XIa,b** und die decarboxylierten Verbindungen **XIIa,b** erstmals beschrieben wurden.



XI	R
a	H
b	Ac

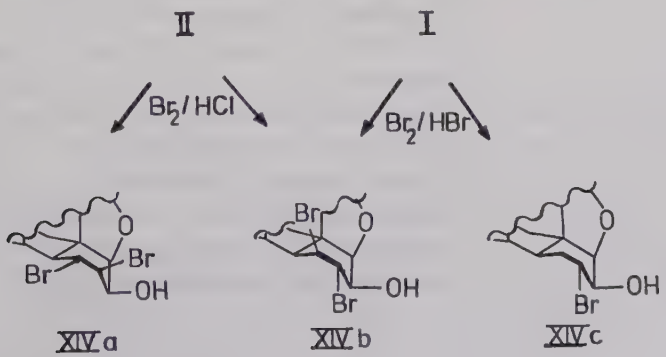


4.4 Photochemische Umsetzung von **VI** mit Brom-Eisessig-Lösung in Eisessig lieferte im Aromaten bromierte und in 6-Stellung acetylierte Produkte, die in 10α-Stellung hydroxyliert bzw. acetyliert sind.



XIII a,b

4.5 Mit Brom in Eisessig unter Lichteinfluß oder in der Wärme entstanden aus **I** und **II** ebenfalls lediglich im Aromaten bromsubstituierte und in 6-Stellung acetylierte Produkte. Additionsreaktionen an der allylischen Doppelbindung fanden nur im wässrigen salz- oder HBr-sauren Milieu statt.



5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte : Kofler-Heiztischmikroskop, nicht korrigiert

Elementaranalysen : Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B, Institut für Pharmazie der FU Berlin

IR-Spektren : Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297 und 197, KBr-Preßlinge

^{1}H-NMR-Spektren : Bruker-Geräte WP 60 und WM 250, die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben

Massen-Spektren : EI-MS : Varian MAT CH-7a, Quellentemperatur 170°C, Ionisierungsenergie 70 eV
Finnigan MAT 711 und 112 S, Quellentemperatur 170°C, Ionisierungsenergie 80 eV
CI-MS : Finnigan MAT 112 S, Ionisierungsenergie 120 eV, Isobutan

spezifische Drehung (Ph.Eur.) : Perkin-Elmer-Polarimeter 141, in Ethanol 95% Uvasol (Merck), c = 0.05 (g/100ml)

Dünnschichtchromatographie : DC-Fertigplatten (Glas) "Merck" 5 cm x 10 cm , Adsorbens : Kieselgel 60 F_{254} , Fließmittel (wenn nicht anders angegeben) : Methanol
Detektion unter UV-Licht (254 nm)

Säulenchromatographie : Kieselgel 0.063 - 0.2 mm
Elutionsmittel : Methanol
Tropfgeschwindigkeit : 30-40 Tropfen/min

Lösungsmittel : Ethanol (99.5%, benzinvergällt)
Petrolether (Siedebereich 40 — 60°C)

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der FU Berlin danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Zusammenarbeit.
Insbesondere danke ich Frau G. Dreke für die Durchführung der Doppelresonanzexperimente und Frau D. Sieker für das Zeichnen der Formeln.
Für die Aufnahme von CI- und EI-Massen-Spektren danke ich Frau U. Ostwald und Herrn Dr. G. Holzmann im Institut für Organische Chemie der FU Berlin.

Der Knoll AG danke ich für die großzügige Bereitstellung von Dicodid®-, Dilaudid®- und Paracodin®-Substanz, der Merck AG für die kostenlose Abgabe von Eukodal®.

Dem Bundesgesundheitsamt Berlin danke ich für die Bereitstellung von Personal- und Sachmitteln.

Ich danke Herrn Dr. Ph. Fresenius, Karlsruhe, für seine Hilfe bei der Benennung der anellierten Heterocyclen nach IUPAC.

5.2 Titrationsvorschriften und -ergebnisse

T-1 : 0.100g bzw. 0.150g Oxycodon·HCl·$3H_2O$ (genau gewogen) werden in einem Jodzahlkolben in 10 ml Eisessig gelöst, mit 10.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und 1.5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Der Kolben wird mit einem angefeuchteten Stopfen verschlossen und unter gelegentlichem Umschütteln und Lichtausschluß die angegebene Zeit stehengelassen. Nach Zufügen von 25 ml H_2O und 5 ml 1M-Kaliumjodid-Lösung wird mit 0.1 N-Natriumthiosulfat-Lösung zurücktitriert (Feinbürette). Es wird ein Blindversuch durchgeführt.

Wartezeit (min)	5	15	30	60	10
Einwaage (mg)	95.7	103.7	101.9	103.6	142.9
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	5.08	4.42	4.36	4.03	2.56
Blindversuch (ml)	9.68	9.72	9.71	9.71	9.68
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	4.60	5.30	5.35	5.68	7.12
Gehalt (%)	95.1	101.2	103.9	108.6	98.7

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **3**

T-2 : Mit 0.100g bzw. 0.150g Hydrocodonhydrogentartrat·$2.5H_2O$ wird analog *T-1* verfahren.

Wartezeit (min)	5	5	5	5
Einwaage (mg)	98.71	145.89	145.30	146.07
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	5.67	3.79	3.84	3.78
Blindversuch (ml)	9.80	9.71	9.71	9.71
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	4.13	5.92	5.87	5.93
Gehalt (%)	103.39	100.29	99.84	100.33

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **4**

T-3 : 0.100g Hydrocodonhydrogentartrat·2.5 H_2O (genau gewogen) werden in einem Jodzahlkolben in 20 ml Eisessig gelöst und mit 20.00 ml 0.1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und 3 ml HCl conc. versetzt. Der Kolben wird mit einem angefeuchteten Stopfen verschlossen und unter gelegentlichem Umschütteln und Lichtausschluß die angegebene Zeit stehengelassen. Nach Zufügen von 50 ml H_2O und 10 ml 1 M-Kaliumjodid-Lösung wird mit 0.1 N-Natriumthiosulfat-Lösung zurücktitriert. Es wird ein Blindversuch durchgeführt.

Wartezeit (min)	15	30	30	60
Einwaage (mg)	101.88	99.22	102.36	99.65
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	14.55	14.25	13.95	13.25
Blindversuch (ml)	19.70	19.70	19.70	19.70
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	5.15	5.45	5.75	6.45
Gehalt (%)	124.09	135.74	138.83	159.96

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **4**

T-4 : Mit 0.100g Hydromorphon·HCl (genau gewogen) wird analog *T-1* verfahren.

T-5 : Mit 0.100g Hydromorphon·HCl (genau gewogen) wird analog *T-3* verfahren.

	T-4	*T-5*
Wartezeit (min)	5	30
Einwaage (mg)	99.4	94.35
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	1.11	7.45
Blindversuch (ml)	9.73	19.60
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	8.62	12.15
Gehalt (%)	139.53	103.6

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **5** bzw. 0.025 mmol **5**

T-6 : Mit 0.150g Dihydrocodeinhydrogentartrat (genau gewogen) wird analog *T-1* verfahren.

Wartezeit (min)	5	0*
Einwaage (mg)	147.21	154.51
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	1.66	2.44
Blindversuch (ml)	9.73	9.73
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	8.07	7.29
Gehalt (%)	123.76	106.5

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **6**

T-7 : Mit 0.150g Dihydrocodeinhydrogentartrat (genau gewogen) wird analog *T-3* verfahren.

Wartezeit (min)	60	60	60	60
Einwaage (mg)	150.63	147.08	150.78	153.85
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	6.42	6.31	5.87	5.96
Blindversuch (ml)	19.70	19.70	19.70	19.70
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	13.28	13.39	13.83	13.74
Gehalt (%)	99.5	102.75	103.52	100.79

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.025 mmol **6**

T-8 : Mit 0.150g Codeinphosphat·0.5 H_2O (genau gewogen) wird analog *T-1* verfahren.

T-9 : Mit 0.150g Codeinphosphat·0.5 H_2O (genau gewogen) wird analog *T-3* verfahren.

---

* Nach Zugabe der Reagenzien wird der Kolben kurz umgeschüttelt, sofort 25 ml H_2O und 5 ml 1 M-Kaliumjodid-Lösung zugefügt und titriert.

	T-8	*T-9*
Wartezeit (min)	60	15
Einwaage (mg)	148.81	148.85
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	1.29	5.12
Blindversuch (ml)	9.80	19.70
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	8.51	14.58
Gehalt (%)	116.02	99.36

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **2** bzw. 0.025 mmol **2**

T-10 : Mit 0.200g Morphin·HCl·3 H_2O (genau gewogen) wird analog *T-1* verfahren (20 ml Eisessig).

T-11 : Mit 0.200g Morphin·HCl·3 H_2O (genau gewogen) wird analog *T-3* verfahren.

	T-10	*T-11*
Wartezeit (min)	15	60
Einwaage (mg)	202.72	203.05
Verbrauch 0.1 N-$Na_2S_2O_3$ (ml)	2.45	4.84
Blindversuch (ml)	10.00	20.00
Verbrauch 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ (ml)	7.55	15.16
Gehalt (%)	69.65	69.82

1 ml 0.1 N-KBr/$KBrO_3$ = 0.05 mmol **1** bzw. 0.025 mmol **1**

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (*AAV*)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung bromierter Produkte (Aufarbeitung von Titrationsansätzen nach ZYKA [11]) (*AAV 1*) :

0.5 mmol des angegebenen Ausgangsproduktes werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit x ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach beendeter Umsetzung (dc-Kontrolle) wird aufgearbeitet.

Methode A : Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 6 N-Ammoniak-Lösung versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

Methode B : Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen, die Lösung mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 7 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Methode C : Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und mit Ether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiazole **17**, **18**, **33**, **43**, **44** und **50** (*AAV 2*) :

Die angegebene Ausgangssubstanz wird nach *AAV 1* (2.00 ml), Methode C umgesetzt. Anschließend wird in 20 ml Ethanol gelöst, mit äquimolaren Mengen Thioharnstoff versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung (dc-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen, die Lösung mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 7 eingestellt und mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4

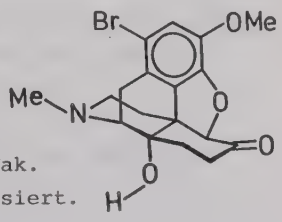
getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung bromierter Produkte nach SPEYER und SARRE [8] (*AAV 3*) :

1 mmol des angegebenen Ausgangsproduktes wird in wenig Eisessig heiß gelöst und in der Wärme tropfenweise mit 5.0 ml 10proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ether und wenig H_2O gewaschen und getrocknet.

5.4 Beschreibung der Substanzen* (geordnet nach den Kapiteln des theoretischen Teils)

1-Brom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**11**) [8]



a) Die nach *T-1* hergestellten, austitrierten Lösungen werden vereinigt, mit 10 N-Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.

b) Aus **3**·HCl nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode A.

Farblose Kristalle, Schmp. 184°C (EtOH), Lit.[4]: 181 - 184°C, Ausb. a) 50 % d. Th. b) 20.3 % d. Th.

---

* Nomenklatur nach BEILSTEINS Handbuch der organischen Chemie, 3. und 4. Ergänzungswerk, 4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York Tokio 1983

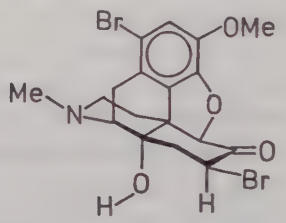
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1625 (C=C), 1725 (CO), 3310 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.3 - 3.3 (m, 11H, aliphatisch), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.5 (s, 1H, austauschbar, 14-OH), 4.65 (s, 1H, H-5), 6.89 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{20}BrNO_4$ (394.3) Molmasse: 393 (ms)

RF: 0.61

1,7α-Dibrom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**15**)



Aus **3**·HCl nach *AAV 1* (2.00 ml), Methode B.
Farbloses amorphes Pulver,
Schmp.104 - 107°C, Ausb. 58 % d. Th.,

spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -140°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1625 (C=C), 1738 (CO), 3400 (OH)

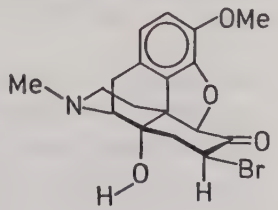
60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.19 - 3.23 (m, 9H, aliphatisch), 2.42 (s, 3H, NCH_3), 3.69 (s, 1H, austauschbar, 14-OH), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 1H, H-5), 5.26 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a/8e}$ = 5.5, $J_{7a/8a}$ = 13.7), 6.92 (s, 1H, H-2)
(s. *Abbildung 2*)

$C_{18}H_{19}Br_2NO_4$ (473.2) Ber. C 45.7 H 4.05 N 2.9
Gef. C 44.1 H 3.97 N 2.8

Molmasse: 471 (ms) (s. *Abbildung 1*)

RF: 0.79

7α-Brom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**16**)



Aus **3** nach *AAV 1* (2.00 ml), Methode B, analog **15**.
Anschließend wird die wässrige Phase mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 9 eingestellt und erneut mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 246°C (EtOH), Ausb. 10 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -235°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}$/cm = 1610, 1630 (C=C), 1736 (CO), 3310 (OH) (s. *Abbildung 3*)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$)*: δ (ppm) = 1.50 - 1.65 (m, 2H, H-8a, H-15e), 2.02 - 2.21 (m, 3H, H-8e, H-15a, H-16a), 2.36 - 2.59 (m, 2H, H-10a, H-16e), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 2.88 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 5.9), 3.16 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.7), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (s, 1H, H-5), 5.30 (dd, H-7a, $J_{7a/8e}$ = 5, $J_{7a/8a}$ = 13.7), 6.66 (d, 1H, H-1, $J_{1/2}$ = 8.3), 6.73 (d, 1H, H-2, $J_{1/2}$ = 8.3) (s. *Abbildung 4*)

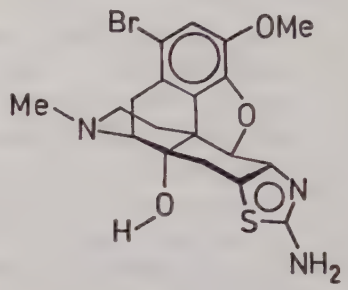
$C_{18}H_{20}BrNO_4$ (394.3)	Ber.	C 54.8	H 5.09	N 3.5
	Gef.	C 54.5	H 5.16	N 3.5

Molmasse: 393 (ms)
RF: 0.55

---

* Die Zuordnung aller Protonenresonanzsignale erfolgte im Vergleich mit Spektrendaten, den chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten, die GHOZLAND und Mitarbeiter [41] von Morphin (**1**), Codein (**2**) und Hydrocodon (**4**) veröffentlichten.

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h]morphinan-14-ol (**17**)



Aus **3** nach *AAV 2*. Schwachgelbliche Kristalle, Schmp.242 - 245°C (Toluol/Petrolether), Ausb. 37 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -340°

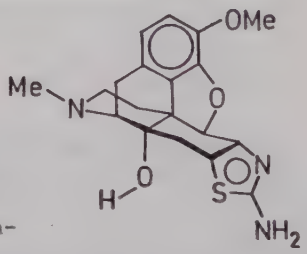
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1630 (C=C, C=N), 3110, 3370 (NH), 3430 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.76 - 3.24 (m, 9H, aliphatisch und 14-OH), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 5.34 (s, 1H, H-5), 6.87 (s, 1H, H-2)

$C_{19}H_{20}BrN_3O_3S \cdot 0.5$ Toluol (496.4) Ber. C 54.4 H 4.87 N 8.5
Gef. C 54.5 H 4.85 N 8.7

Molmasse: 449 (ms)
RF: 0.55

4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h]morphinan-14-ol (**18**)



Aus **3** nach *AAV 2*, analog **17**. Anschließend wird die wässrige Phase mit 2 N-Natronlauge auf pH 10 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 15 cm). Die erste Fraktion enthält **17** (dc-Kontrolle), die zweite **18**.

Farblose Kristalle, Schmp.164°C (EtOH), Ausb. 1 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -349°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610, 1620, 1630 (C=C, C=N), 3110, 3370 (NH), 3420 (OH) (s. *Abbildung 6*)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.73 (mc, 3H, 1H austauschbar, 14-OH, H-8a, H-15e), 2.29 (mc, 3H, H-8e, H-15a, H-16a), 2.40 (s, 3H, NCH_3), 2.47 (mc, 1H, H-16e), 2.69 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 18.6, $J_{9/10a}$ = 6.4), 2.91 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 6.4), 3.22 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.6), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.98 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 5.36 (s, 1H, H-5), 6.60 (d, 1H, H-1, $J_{1/2}$=8.2), 6.68 (d, 1H, H-2, $J_{1/2}$ = 8.2)

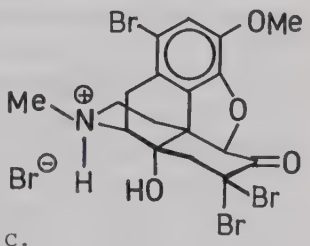
$C_{19}H_{21}N_3O_3S \cdot 2\ C_2H_5OH$ (463.6) Ber. C 59.6 H 7.17 N 9.1
Gef. C 58.9 H 6.02 N 9.1

Molmasse: 371 (ms)
RF: 0.35

1,7α,7β-Tribrom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on-hydrobromid (**20**·HBr)[8]

a) Aus **3** nach *AAV 3*.
Das gelbe Pulver wird in 15 ml 96proz. Ethanol suspendiert, 15 min unter Rückfluß gekocht, abgesaugt, mit 96proz. Ethanol gewaschen und getrocknet.

b) Aus **3** nach *AAV 1* (3.00 ml), Methode C.



Farblose Kristalle, Schmp. 245°C (Zers.), Lit.[8]: 255°C (Zers.), Ausb. a) 55 % d. Th.

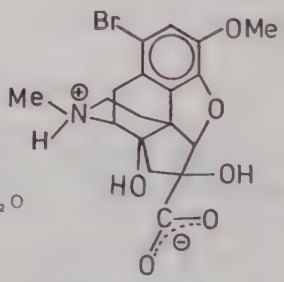
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1630 (C=C), 1740 (CO), 2500 (NH^+), 3450 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6] DMSO): δ(ppm) = 1.59 (mc, 1H, H-15e), 2.4 - 2.7 (m, 3H, H-8a, H-8e, H-15a), 2.8 - 2.9 (m, 2H, H-16a,

H-10a), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 3.13 (mc, 1H, H-16e), 3.27(d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 16.2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 5.1), 5.88 (s, 1H, H-5), 6.60 (s, 1H, austauschbar, 14-OH), 7.21 (s, 1H, H-2), 9.40 (s, 1H, austauschbar, NH^+)

$C_{18}H_{18}Br_3NO_4 \cdot HBr$ (632.9) Molmasse: 549 (ms)
RF: 0.86

1-Brom-4,5α-epoxy-6α,14-dihydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-[illegible]-morphinan-6-carbonsäure* **(21)**[8]



1 mmol **20**·HBr wird mit 2.5 ml 2 N-Natronlauge versetzt und solange im Wasserbad auf 40°C erwärmt, bis Lösung eintritt. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig H_2O gewaschen und umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 300°C (Zers.) ($CHCl_3$/EtOH), Lit.[8]: 302°C, Ausb. 56 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -217° (unter Zusatz von 0.3 ml 0.1 N-NaOH)
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1625 (C=C, COO^-), 2840 (NH^+), 3420 (OH) (s. *Abbildung 7*)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ(ppm) = 1.36 (d, 1H, H-7a, $J_{7a/e}$ = 13.5), 1.70 (mc, 1H, H-15e), 1.86 (d, 1H, H-7e, $J_{7a/e}$ =13.5), 2.50 (mc, 1H, H-15a), 2.72 - 2.84 (m, 2H, H-10a, H-16a), 2.88 (s, 3H, NCH_3), 3.11 (mc, 1H, H-16e), 3.30 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 6.3), 4.41 (s, 1H, austauschbar, 14-OH), 4.46 (s, 1H, H-5, + CF_3COOD: 5.1), 7.07 (s, 1H, H-2), 9.03 (s, 1H,

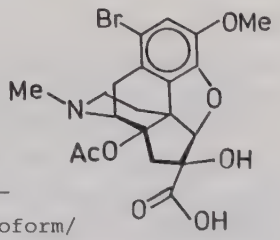
* in Angleichung an die Nomenklatur der Steroide

austauschbar, 6-OH), 10.3 (s, 1H, austauschbar, NH^+)
(s. *Abbildung 6*)

$C_{18}H_{20}BrNO_6 \cdot H_2O$ (444.3) Ber. C 48.6 H 4.98 N 3.2
Gef. C 48.6 H 4.82 N 3.2

Molmasse: 425 (ms)
RF: 0.52

14-Acetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphinan-6-carbonsäure (**26**)[8]



1 mmol **21** und 42.5 mg wasserfreies Natriumacetat werden mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 10 min unter Rückfluß auf 140°C erhitzt. Nach dem Erkalten und Filtrieren wird die Lösung in 30 ml Eiswasser eingegossen, mit 6 N-Natronlauge neutralisiert und mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das rote Öl wird mit 50proz. Ethanol angerieben und abgesaugt.

Derbe farblose Kristalle, Schmp. 269°C (Zers.) ($CHCl_3$/Petrolether), Lit.[8]: 267°C (Zers.), Ausb. 11 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -159°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1630 (C=C, COO^-), 1740 (O-C=O), 3400 (OH)

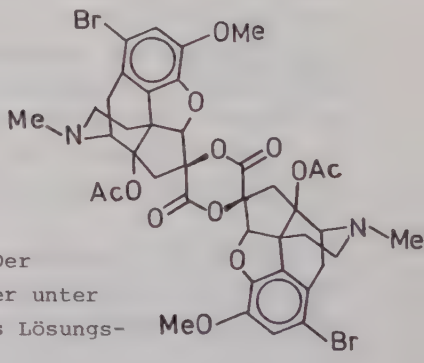
250-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.47 (d, 1H, H-7a, $J_{7a/e}$ = 13), 1.73 (mc, 1H, H-15e), 1.79 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.12 (d, 1H, H-7e, $J_{7a/e}$ = 13), 2.45 (mc, 1H, H-15a), 2.75 (mc, 2H, H-16a, H-10a), 2.81 (s, 3H, NCH_3), 3.03 (mc, 1H, H-16e), 3.24 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 20), 3.82 (s, 4H, OCH_3 + H-9), 5.12 (s, 1H, H-5), 7.10 (s, 1H, H-2)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.66 (d, 1H, H-7a, $J_{7a/e}$=13.6), 1.86 (mc, 1H, H-15e), 1.98 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.49 (d, 1H, H-7e, $J_{7a/e}$ = 13.6), 2.70 - 2.89 (m, 4H, H-15a, H-10a, H-16a, H-16e), 3.03 (s, 3H, NCH_3), 3.21 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.8), 3.55 (d,1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 11.8), 3.89 (s, 4H, 1H austauschbar, OCH_3+ 6-OH), 5.43 (s, 1H, H-5), 6.97 (s, 1H, H-2)

$C_{20}H_{22}BrNO_7 \cdot 2H_2O$ (504.3) Ber. C 47.6 H 5.20 N 2.8
Gef. C 47.2 H 4.53 N 2.8

Molmasse: 467 (ms)
RF: 0.53

Bis-(14-acetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphinan)-6α,6':6'α,6-bis(carbolacton) **(27)**



0.45 mmol **21** und 0.1g Dimethylaminopyridin werden in 10 ml Dichlormethan suspendiert, mit 2.5 ml Acetanhydrid versetzt und 2 h gerührt. Die Lösung wird nach 2 d auf 15 ml Eiswasser gegossen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Petrolether unter Rückfluß gekocht, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 95°C, Ausb. 49 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620 (C=C), 1755 (14-O-C=O), 1800 (O-C=O, cycl.) (s. *Abbildung 8*)

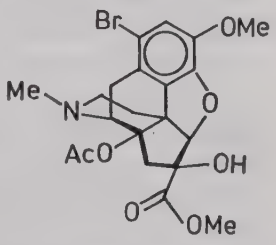
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.63 (d, 2H, H-7a und H-7'a, $J_{7a/e}$ = 10.8), 1.96 (m, 2H, H-15e und H-15'e, $J_{15a/e}$ = 12.6),

2.17 (s, 6H, 14- und 14'-$OCOCH_3$), 2.25 (mc,2H, H-15a und H-15'a), 2.45 (dd, 2H, H-10a und H-10'a, $J_{10a/e}$ = 18.9, $J_{9/10a}$ = 5.3), 2.50 (s, 6H, N- und N'CH_3), 2.56 (mc, 2H, H-16a und H-16'a, $J_{16a/15e}$ = 3.5, $J_{15a/16a}$ = 12.1, $J_{16a/e}$ = 12.4), 2.67 (mc, 2H, H-16e und H-16'e, $J_{16a/e}$ = 12.4, $J_{15a/16e}$ = 5), 2.88 (d, 2H, H-7e und H-7'e, $J_{7a/e}$ = 10.8), 3.31 (d,2H, H-10e und H-10'e, $J_{10a/e}$ = 18.9), 3.61 (d, 2H, H-9 und H-9', $J_{9/10a}$ = 5.3), 3.89 (s, 6H, 3- und 3'-OCH_3), 4.83 (s, 2H, H-5 und H-5'), 6.96 (s, 2H, H-2 und H-2')

$C_{40}H_{40}Br_2N_2O_{12}$ (900.6) Ber. C 53.3 H 4.48 N 3.1
Gef. C 54.4 H 4.84 N 2.9

Molmasse: 449 (ms) (s. *Abbildung 9*)
RF: 0.93

14-Acetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphinan-6-carbonsäuremethylester (**28**)



0.1 mmol **27** und 10 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 10 ml Methanol unter Rückfluß gekocht, bis kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden ist (dc-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen, mit 6 N-Ammoniak-Lösung versetzt und bei pH 9 mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 212°C (Zers.), Ausb. 62 % d. Th.
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -83°$

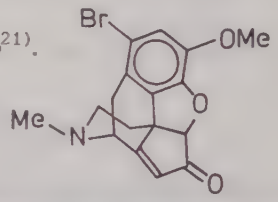
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1626 (C=C), 1750 (O-C=O), 3400 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.57 (mc, 1H, H-15e), 1.74 (d, 1H, H-7a, $J_{7a/e}$ = 14), 1.99 (s, 3H, 14-$OCOCH_3$), 2.17-2.39 (m, 4H, H-15a, H-16a, H-10a, H-7e), 2.42 (s, 3H, NCH_3),

2.49 (mc, 1H, H-16e), 3.08 (s, 1H , H-9), 3.13 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 14.9), 3.77 (s, 3H, 6-$COOCH_3$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.66 (s, 1H, H-5), 6.94 (s, 1H, H-2)

$C_{21}H_{24}BrNO_7$ (482.3) Molmasse: 481 (ms)
RF: 0.70

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphin-7-en-6-on (**30**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GOTO[21]. 2 mmol **21** werden unter Eiskühlung mit 3 ml 15proz. Oleum versetzt und 45 min im Wasserbad auf 40°C erwärmt. Nach beendeter CO-Entwicklung (nach ca. 5 h) wird in 20 ml Eiswasser eingegossen, mit Na_2CO_3 alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das verbleibende Öl wird mit Ethanol angerieben und abgesaugt.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 85°C (EtOH/Ligroin),
Ausb. 6 % d. Th.,
spezif. Drehung des Hydrochlorids*: $[\alpha]_D^{20}$ = -87°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620 (C=C), 1710 (CO)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.14 (mc, 2H, H-15e, H-15a), 2.54 (s, 3H, NCH_3), 2.74 (mc, 2H, H-10a, H-16a), 2.88 (mc, 1H, H-16e), 3.35 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.4), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 7), 4.69 (s, 1H, H-5), 5.96 (s, 1H, H-7), 6.89 (s, 1H, H-2) (s. *Abbildung 10*)

250-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.95 (mc, 1H, H-15e), 2.17 (mc, 1H, H-15a), 2.42 (s, 3H, NCH_3), 2.67 (mc, 3H, H-16a, H-16e, H-10a), 3.32 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.4), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 6.8), 4.97

(s,1H, H-5), 6.01 (s, 1H, H-7), 6.83 (s, 1H, H-2)

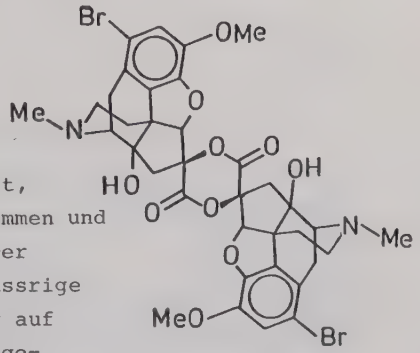
$C_{17}H_{16}BrNO_3 \cdot HCl \cdot 3C_2H_5OH$* (536.9) Ber. C 51.4 H 6.57 N 2.6
Gef. C 51.2 H 6.28 N 2.5

Molmasse: 361 (ms)

RF: 0.61

* Die Base wurde in Ethanol gelöst, HCl wurde eingeleitet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert. Schmp. 200°C (Zers.) (EtOH).

Bis-(1-brom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphinan)-6α,6':6'α,6-bis(carbolacton) (**31**)



0.5 mmol **21** werden mit 10 ml Thionylchlorid versetzt und 5 min auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig H_2O aufgenommen und einmal mit Ether ausgeschüttelt. Der Etherauszug wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 7 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Feine farblose Nadeln, Schmp. 140°C ($CHCl_3$/Petrolether), Ausb. 15 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620 (C=C), 1785 (O-C=O, cycl.), 3400 (OH) (s. *Abbildung 11*)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.63 (d, 2H, H-7a und H-7'a, $J_{7a/e}$ = 10.9), 1.94 (mc, 2H, H-15e und H-15'e, $J_{15a/e}$ = 12.6), 2.04 (d, 2H, H-7e und H-7'e, $J_{7a/e}$ = 10.9), 2.23

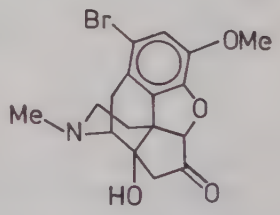
(sext, 2H, H-15a und H-15'a, $J_{15a/e}$= 12.6, $J_{15a/16a}$= 12.3, $J_{15a/16e}$= 5.7), 2.42 (dd, 2H, H-10a und H-10'a, $J_{10a/e}$= 18.9, $J_{9/10a}$= 6.3), 2.49 (s, 6H, N- und N'CH_3), 2.56 (sext, 2H, H-16a und H-16'a, $J_{15a/16a}$=12.3, $J_{15e/16a}$= 3.5, $J_{16a/e}$ =11.8), 2.70 (mc, 2H, H-16e und H-16'e), 3.20 (s, 2H, austauschbar, 14- und 14'-OH), 3.31 (d, 2H, H-10e und H-10'e, $J_{10a/e}$= 18.9), 3.58 (d, 2H, H-9 und H-9', $J_{9/10a}$= 6.3), 3.88 (s, 6H, 3- und 3'-OCH_3), 4.52 (s, 2H, H-5 und H-5'), 6.95 (s, 2H, H-2 und H-2')

$C_{36}H_{36}Br_2N_2O_{10}$ (816.5) Ber. C 52.9 H 4.44 N 3.4
Gef. C 51.9 H 4.30 N 3.3

Molmasse: 407 (ms)

RF: 0.77

1-Brom-4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-*nor*-morphinan-6-on (**32**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von OEDA[30] 1 mmol **21** wird in 10 ml Eisessig gelöst, auf dem Wasserbad auf 55°C erwärmt und 1.5 mmol Bleitetraacetat zugefügt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 6 N-Ammoniak-Lösung pH 7 eingestellt. Es wird mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 14 cm). Die erste Fraktion enthält **32** und **30** im Verhältnis 2:1.

Amorphes Pulver, Ausb. 18 % d. Th.

Die mit * gekennzeichneten Spektraldaten wurden anhand der Vergleichsspektren **30** zugeordnet.

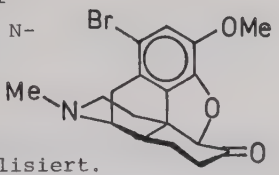
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620 (C=C), 1710*, 1755 (CO), 3400 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ(ppm) = 1.74 (mc, 1H, H-15e), 1.90 (d, 1H, H-7a, $J_{7a/e}$ = 18.4), 2.00 (s, 1H, austauschbar, 14-OH), 2.15* (mc, 2H, H-15a, H-15e), 2.38 - 2.61 (m, 5H, H-15a, H-16a, H-16e, H-7e, H-10a), 2.47 (s, 3H, NCH_3), 2.53* (s, 3H, NCH_3), 2.71 - 2.88* (m, 3H, H-10a, H-16a, H-16e), 3.19 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.2), 3.21 (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 6.1), 3.35* (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.5), 3.85 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.23* (d, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ =7), 4.56 (s, 1H, H-5), 4.70* (s, 1H, H-5), 5.96* (s, 1H, H-7), 6.89* (s, 1H, H-2), 6.91 (s, 1H, H-2)

$C_{17}H_{18}BrNO_4$ (380.2) Molmasse: 379 (ms)
RF: 0.63

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**13**) [4]

a) Die nach *T-2* hergestellten, austitrierten Lösungen werden vereinigt, mit 10 N-Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.



b) Aus **4**·$C_2H_6O_6$ nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode A.

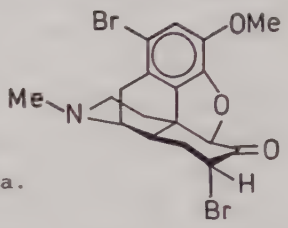
Farblose lange Nadeln, Schmp. 204 - 207°C (EtOH), Lit.[4]: 205 - 207°C, Ausb. a) 48 % d. Th. b) 33 % d. Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 1590, 1620 (C=C), 1715 (CO)

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.25 - 2.79 (m, 11H, aliphatisch), 2.43 (s, 3H, NCH_3), 3.29 (mc, 1H, H-9), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (s, 1H, H-5), 6.89 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{20}BrNO_3$ (378.3) Molmasse: 377 (ms)
RF: 0.27

1,7β-Dibrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**14a**)[16]



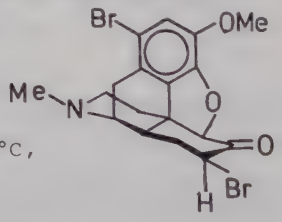
Aus **4**·$C_2H_6O_6$ nach *AAV 1* (2.00 ml), Methode B.
Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 18 cm). Die erste Fraktion enthält **14a**.

Amorphes farbloses Pulver, Schmp. 115°C, Ausb. 11.5 % d. Th.

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.64 (mc, 1H, H-8a), 1.80 (mc, 1H, H-15e), 2.05 - 2.25 (m, 5H, H-8e, H-15a, H-16a, H-16e, H-14), 2.47 (s, 3H, NCH_3), 2.56 (mc, 1H, H-10a), 3.00 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.1), 3.28 (mc, 1H, H-9), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (t, 1H, H-7e, $J_{7e/8a}$ = $J_{7e/8e}$ = 2.9), 5.32 (s, 1H, H-5), 6.93 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{19}Br_2NO_3$ (457.2) Molmasse: 455 (ms)
RF: 0.66

1,7α-Dibrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on (**14b**)[16]



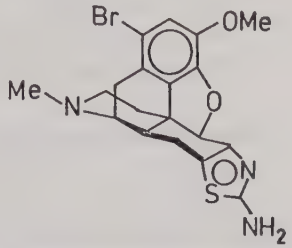
Analog **14a**.
Die zweite Fraktion enthält **14b**.

Amorphes farbloses Pulver, Schmp. 118°C, Ausb. 15 % d. Th.

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.7 - 2.8 (m, 8H, aliphatisch) 2.43 (s, 3H, NCH_3), 2.93 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.8), 3.25 (mc, 1H, H-9), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a/8a}$ = 13.5, $J_{7a/8e}$ = 4.6), 4.84 (s, 1H, H-5), 6.93 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{19}Br_2NO_3$ (457.2) Molmasse: 455 (ms)
RF: 0.41

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h] morphinan (**33**)



Aus **4** nach *AAV 2*.
Hellgelbe große Kristalle,
Schmp. 165°C (Toluol/Petrolether),
Ausb. 33 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -362°$

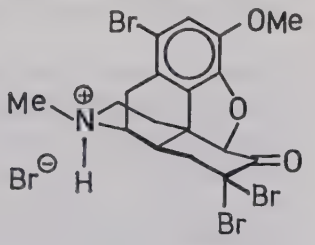
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1580, 1600, 1620 (C=C, C=N), 3190, 3280, 3390 (NH)

60-MHz-^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.85 - 2.79 (m, 9H,aliphatisch), 2.44 (s, 3H, NCH_3), 3.19 (mc, 1H, H-9), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.25 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 5.34 (s, 1H, H-5), 6.87 (s, 1H, H-2)

$C_{19}H_{20}BrN_3O_2S \cdot 0.5$ Toluol (480.4) Ber. C 56.3 H 5.03 N 8.7
Gef. C 56.8 H 5.12 N 8.5

Molmasse: 433 (ms)
RF: 0.39

1,7α,7β-Tribrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6-on-hydrobromid (**34**·HBr)[24]



Aus **4** nach *AAV 1* (3.00 ml),
Methode C.

Amorphes Pulver, Schmp. 218°C (Zers.),
Ausb. 22 % d. Th.

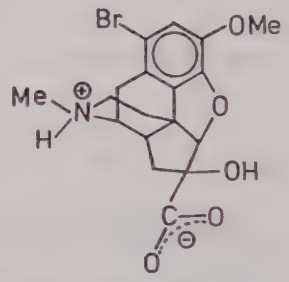
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1630 (C=C), 1740 (CO), 2500 (NH^+)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6] DMSO): δ(ppm) = 1.82 - 2.61 (m, 4H, H-8a, H-8e, H-15a, H-15e), 2.83 (mc, 2H, H-10a, H-16a), 2.89 (s,

(s, 3H, NCH_3), 3.05 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.9), 3.00 - 3.5 (m, 2H, H-14, H-16e), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (mc, 1H, H-9), 6.08 (s, 1H, H-5), 7.20 (s, 1H, H-2), 10.15 (s, 1H, austauschbar, NH^+)

$C_{18}H_{18}Br_3NO_3 \cdot HBr$ (616.9) Molmasse: 533 (ms)
RF: 0.55

1-Brom-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-8-η^{o}r-morphinan-6-carbonsäure (**24**)[22]



In Anlehnung an eine Vorschrift von SPEYER und SARRE[8]. Aus **4** nach *AAV 3* (dreifacher Ansatz). Der Niederschlag wird in 7.6 ml 2 N-Natronlauge suspendiert und solange auf dem Wasserbad auf 40°C erwärmt, bis Lösung eintritt. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig neutralisiert und mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 16.5 cm). Die erste Fraktion (RF: 0.8) konnte aufgrund der geringen Ausbeute nicht identifiziert werden, die zweite Fraktion enthält **24**.

Kleine farblose Kristalle, Schmp. 285°C (EtOH / H_2O), Lit.[24]: 280 - 285°C (MeOH/CH_2Cl_2), Lit.[22]: 290 - 293°C, Ausb. 8 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -60° (unter Zusatz von 1 ml 0.1 N-NaOH), Lit.[22]: $[\alpha]_D^{20}$ = -91.14° (c = 4.981, in verd. NaOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1630 (C=C, COO^-), 2400 (NH^+), 3600 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.01 - 2.08 (m, 3H, H-7a, H-7e, H-15e), 2.27 (mc, 1H, H-15a), 2.67 (dd, 1H, H-10a,

$J_{10a/e}$ = 19.8, $J_{9/10a}$ = 6.5), 2.81 (mc, 1H, H-16a), 2.94 (s, 3H, NCH_3), 3.00 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.8), 3.15 (mc, 1H, H-16e), 3.65 (mc, 1H, H-14), 3.76 (mc, 1H, H-9), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (s, 1H, austauschbar, 6-OH), 4.75 (s, 1H, H-5), 6.98 (s, 1H, H-2)

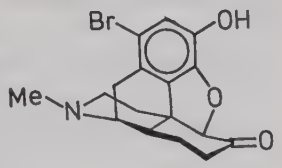
250-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.83 - 1.91 (m, 3H, H-7a, H-7e, H-15e), 2.12 (mc, 1H, H-15a), 2.52 (mc, 1H, H-10a), 2.68 (,mc, 1H, H-16a), 2.84 (s, 3H, NCH_3), 3.05 (mc, 2H, H-10e, H-16e), 3.35 (breit, H-14 und Mischpeak: 6-OH, Säure, HOD), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (mc, 1H, H-9), 4.56 (s, 1H, H-5, + CF_3COOD: 4.81), 7.07 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{20}BrNO_5 \cdot H_2O$ (428.3) Ber. C 50.5 H 5.18 N 3.3
Gef. C 50.3 H 4.95 N 3.2

Molmasse: 409 (ms)
RF: 0.47

1-Brom-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphinan-6-on (**35**)

Aus **5**·HCl nach *AAV 1* (2 mmol, 4.00 ml), Methode B (pH 9, Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol (3:1)).
Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 25 cm). Die erste Fraktion enthält **35**.



Farblose Kristalle, Schmp. 195 - 197°C (MeOH), Ausb. 24 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -140°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1630 (C=C), 1725 (CO), 3410 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 0.96 (mc, 1H, H-8a), 1.19 (mc, 1H, H-15e), 1.51 (mc, 1H, H-8e), 1.80 (mc, 1H, H-15a), 1.91 - 2.18 (m, 4H, H-16a, H-10a, H-7a, H-7e), 2.29 (s,

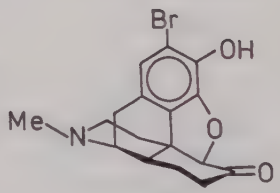
3H, NCH_3), 2.50 (mc, 2H, H-16e, H-14), 2.73 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.4), 3.16 (mc, 1H, H-9), 3.5 (Mischpeak: 3-OH und HOD), 4.89 (s, 1H, H-5), 6.80 (s, 1H, H-2)
(s. *Abbildung 14*)

$C_{17}H_{18}BrNO_3 \cdot CH_3OH$ (380.2) Ber. C 55.2 H 5.30 N 3.7
Gef. C 55.2 H 5.10 N 3.5

Molmasse: 363 (ms)
RF: 0.14
RF: 0.44 (MeOH : H_2O = 10 : 0.5)

2-Brom-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphinan-6-on (**36**)

Analog **35**.
Die Säule wird weiter eluiert, das Eluat enthält **35**, **36** und **5**. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand erneut sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 1.5 cm, Füllhöhe: 28 cm). Die zweite Fraktion enthält **36**.



Amorphes Pulver, Schmp. 164 - 168°C, Ausb. 3 % d. Th.

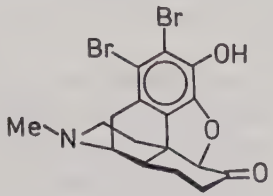
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600 (C=C), 1720 (CO), 3440 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6] DMSO): δ(ppm) = 1.04 (mc, 2H, H-8a, H-15e), 1.49 (mc, 1H, H-8e), 1.81 (mc, 1H, H-15a), 1.99 - 2.24 (m, 4H, H-16a, H-10a, H-7a, H-7e), 2.28 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (mc, 2H, H-16e, H-14), 2.87 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.6), 3.06 (mc, 1H, H-9), 3.5 (Mischpeak: 3-OH und HOD), 4.86 (s, 1H, H-5), 6.82 (s, 1H, H-2)

$C_{17}H_{18}BrNO_3 \cdot CH_3OH$ (396.3) Ber. C 54.5 H 5.59 N 3.5
Gef. C 54.1 H 5.17 N 3.6

Molmasse: 363 (ms)
RF: 0.36 (MeOH : H_2O = 10 : 0.5)

1,2-Dibrom-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphinan-6-on (**42**)



Aus **35** nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode B (pH 9, Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol (3:1)).

Farblose Nadeln, Schmp. 238°C (MeOH), Ausb. 57 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -94°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1565, 1610 (C=C), 1725 (CO), 4320 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO/wasserfrei): δ(ppm) = 0.8 - 3.0 (m, 11H, aliphatisch), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 3.32 (mc, 1H, H-9), 3.7 (s, 1H, austauschbar, 3-OH), 5.00 (s, 1H, H-5)

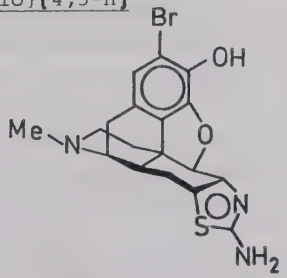
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.25 (mc, 2H, H-8a, H-15e), 1.83 (mc, 2H, H-15a, H-8e), 2.12 - 2.66 (m, 6H, H-7a, H-7e, H-14, H-16e, H-16a, H-10a), 2.49 (s, 3H, NCH_3), 2.97 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19), 3.34 (mc, 1H, H-9), 4.74 (s, 1H, H-5)

$C_{17}H_{17}Br_2NO_3$ (443.2) Ber. C 46.1 H 3.87 N 3.2
Gef. C 46.6 H 3.86 N 3.2

Molmasse: 441 (ms) (s. *Abbildung 15*)

RF: 0.25

2-Brom-4,5α-epoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h]morphinan-3-ol (**43**)



Aus **5** nach *AAV 2* (doppelter Ansatz, es wird bereits bei pH 6 ausgeschüttelt). Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 1.5 cm, Füllhöhe: 27 cm). Die erste Fraktion enthält **43**.

Farbloses Pulver, Schmp. 300°C (Zers.) (EtOH), Ausb. 9 % d. Th.,

spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -364°$

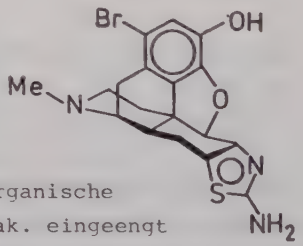
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610 (C=C, C=N), 3190, 3350 (NH), 3410 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.24 (mc, 1H, H-8a), 1.63 (mc, 1H, H-15e), 1.79 - 2.08 (m, 3H, H-8e, H-15a, H-16a), 2.22 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 18.8, $J_{9/10a}$ = 6.3), 2.29 (s, 3H, NCH_3), 2.43 - 2.55 (m, 2H, H-14, H-16e), 2.73 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.8), 3.19 (mc, 1H, H-9), 5.23 (s, 1H, H-5), 6.77 (s, 1H, H-1), 6.79 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 9.5 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{18}H_{18}BrN_3O_2S \cdot 2\ C_2H_5OH$ (512.4) Ber. C 51.6 H 5.90 N 8.2
Gef. C 51.3 H 5.26 N 8.2

Molmasse: 419 (ms)
RF: 0.35
RF: 0.28 (MeOH : H_2O = 10 : 0.5)

1-Brom-4,5α-epoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h] morphinan-3-ol (**44**)



Analog **43**.
Die wässrige Phase wird anschließend mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt und erneut mit Chloroform/ Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.

Lange, fast farblose Kristalle, Schmp. 300°C (Zers.) ($EtOH/H_2O$), Ausb. 29 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -335°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600 (C=C, C=N), 3150, 3330 (NH), 3440 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.3-3.0 (m, 9H, aliphatisch), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 3.1 (mc, 1H, H-9), 5.26 (s, 1H, H-5), 6.71 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 6.81 (s, 1H, H-2), 9.5 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{18}H_{18}BrN_3O_2S \cdot 0.5\ H_2O$ (429.3) Ber. C 50.4 H 4.46 N 9.8
Gef. C 50.5 H 4.15 N 9.7

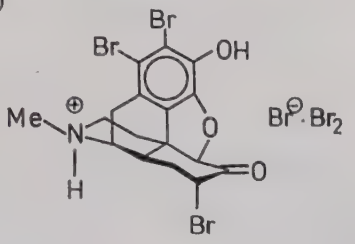
Molmasse: 419 (ms)

RF: 0.23

RF: 0.19 (MeOH : H_2O = 10 : 0.5)

1,2,7β-Tribrom-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphinan-6-on-hydrobromid-perbromid (**49**·HBr·Br_2)

Aus **5** nach *AAV 3*.



Gelbes kristallines Pulver,
Schmp. 240°C, Ausb. 75 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -121°$

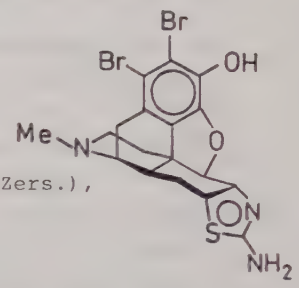
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610, 1620 (C=C), 1728 (CO), 2750 (NH^+), 3410 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.62 - 2.46 (m, 4H, H-8a, H-8e, H-15e, H-15a), 2.62 - 2.85 (m, 2H, H-16a, H-10a, $J_{10a/e}$ = 19.2), 2.90 (s, 3H, NCH_3), 3.05 - 3.32 (m, 3H, H-10e, H-16e, H-14, $J_{10a/e}$=19.2), 4.14 (mc, 1H, H-9), 4.54 (s, 1H, H-7e), 5.81 (s, 1H, H-5), 9.97 (s, 1H, austauschbar, NH^+), 10.8 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{17}H_{16}Br_3NO_3 \cdot HBr \cdot Br_2$ (762.8) Molmasse: 519 (ms)

RF: 0.63

1,2-Dibrom-4,5α-epoxy-17-methyl-{2-amino-thiazolo}[4,5-h] morphinan-3-ol (**50**)



49* wird nach *AAV 2* mit Thioharnstoff umgesetzt.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 300°C (Zers.), Ausb. 72 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -270°$

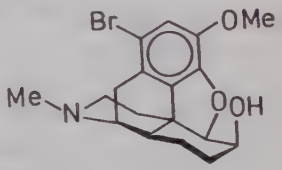
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610 (C=C, C=N), 3180, 3350 (NH), 3440 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ(ppm) = 1.62 - 2.03 (m, 4H, H-8a, H-8e, H-15a, H-15e), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 2.26 - 2.56 (m, 4H, H-10a, H-14, H-16e, H-16a), 2.77 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.8), 3.21 (mc, 1H, H-9), 5.34 (s, 1H, H-5), 6.81 (s, 2H, austauschbar, NH_2), 9.5 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{18}H_{17}Br_2N_3O_2S$ (499.2) Molmasse: 497 (ms)

RF: 0.32 (MeOH : H_2O = 10 : 0.5)

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6α-ol (**9**)[7,33]



a) Die nach *T-6* hergestellten, austitrierten Lösungen werden mit 10 N-Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.

b) Aus **6**·$C_4H_6O_6$ nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode B (pH 9).

---

* **49**·HBr·Br_2 wird in Ethanol unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in H_2O aufgenommen, die Lösung mit 6 N-Ammoniak-Lösung neutralisiert und mit Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Feine farblose Kristalle, Schmp. 190 - 193°C (EtOH), Lit.[33]: 190°C, Ausb. a) 38 % d. Th. b) 34 % d. Th.

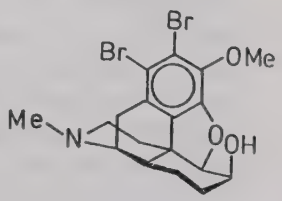
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1625 (C=C), 3100 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 0.92 (mc, 1H, H-8a), 1.31 (mc, 4H, H-8e, H-7a, H-7e, H-15e), 1.79 (mc, 1H, H-15a, $J_{15a/16e}$ = 4.8), 1.98 (mc, 1H, H-16a, $J_{15e/16a}$ = 3.3, $J_{15a/16a}$ = 13, $J_{16a/e}$ = 12.1), 2.12 (mc, 2H, H-10a, H-14), 2.26 (s, 3H, NCH_3), 2.39 (mc, 1H, H-16e), 2.72 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.6), 3.04 (mc, 1H, H-9), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (mc, 1H, H-6e), 4.50 (d, 1H, austauschbar, 6a-OH, $J_{H/OH}$ = 5), 4.54 (d, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 4.8), 6.92 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ (380.3) Molmasse: 379 (ms)
RF: 0.37

1,2-Dibrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6α-ol (**51**)

Die nach *T-7* hergestellten, austitrierten Lösungen werden mit 10 N-Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.



Farbloses kristallines Pulver, Schmp. 65°C (Petrolether), Ausb. 30 % d. Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1620 (C=C), 3400 (OH)

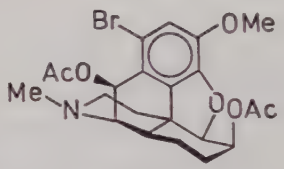
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 0.88 - 1.27 (m, 2H, H-8a, H-8e), 1.38 - 1.62 (m, 2H, H-7a, H-7e), 1.68 (mc, 1H, H-15e), 1.81 (s, 1H, austauschbar, 6a-OH), 1.89 (mc, 1H, H-15a), 2.10 - 2.34 (m, 3H, H-16a, H-14, H-10a), 2.40 (s,

3H, NCH_3), 2.53 (mc, 1H, H-16e), 2.82 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19), 3.14 (dd, 1H, H-9, $J_{9/10a}$ = 5.5, $J_{9/14}$ = 2.6), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (mc, 1H, H-6e), 4.64 (d, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 5.3) (s. *Abbildung 16*)

$C_{18}H_{21}Br_2NO_3$ (459.2) Ber. C 47.1 H 4.61 N 3.1
Gef. C 47.0 H 4.87 N 3.4

Molmasse: 455 (ms)
RF: 0.33

6α,10α-Diacetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan **(52)**



1 mmol **6** wird in 30 ml Eisessig gelöst, mit 4.00 ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt und längere Zeit dem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach beendeter Reaktion (dc-Kontrolle) wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in H_2O gelöst, mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 10 cm). Die erste Fraktion enthält **52**.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 193 - 195°C, Ausb. 23 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -65°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1625 (C=C), 1730 (CO)

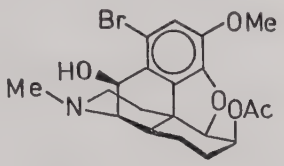
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.33 - 1.88 (m, 6H, H-8e, H-8a, H-7e, H-7a, H-15e, H-15a), 1.80 (s, 3H, 6a-$OCOCH_3$), 2.05 - 2.20 (m, 2H, H-16a, H-14), 2.08 (s, 3H, 10a-$OCOCH_3$), 2.54 (mc, 1H, H-16e), 2.62 (s, 3H, NCH_3), 3.08 (d, 1H, H-9),

3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (d, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 6.1), 5.38 (mc, 1H, H-6e), 6.03 (d, 1H, H-10e, $J_{9/10e}$ = 1), 6.97 (s, 1H, H-2) (s. *Abbildung 17*)

$C_{22}H_{26}BrNO_6$ (480.4) Ber. C 55.0 H 5.46 N 2.9
Gef. C 53.7 H 5.35 N 2.8

Molmasse: 479 (ms)
RF: 0.84

6α-Acetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-10α-ol **(53)**



Analog **52**.
Die zweite Fraktion enthält **53**.

Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 158 - 160°C,
Ausb. 23 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -100°$

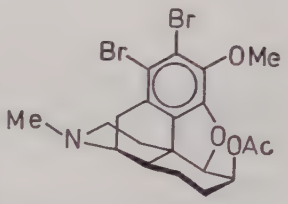
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1625 (C=C), 1712 (CO), 3440 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.26 - 1.83 (m, 6H, H-8a, H-8e, H-7a, H-7e, H-15a, H-15e), 1.77 (s, 3H, 6a-$OCOCH_3$), 2.09 - 2.16 (m, 2H, H-14, H-16a), 2.48 - 2.58 (m, 2H, H-16e, 10a-OH), 2.53 (s, 3H, NCH_3), 3.22 (d, 1H, H-9), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (d, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 6), 4.89 (d, 1H, H-10e, $J_{9/10e}$ = 0.9), 5.37 (mc, 1H, H-6e), 6.95 (s, 1H, H-2)
250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.3 - 2.2 (m, 8H, H-7a, H-7e, H-8a, H-8e, H-15a, H-15e, H-14, H-16a), 1.74 (s, 3H, 6a-$OCOCH_3$), 2.48 (mc + s, 1H + 3H, H-16e + NCH_3), 3.06 (s, 1H, H-9), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.75 (d, 1H, H-10e, $J_{H/OH}$ = 4.8), 4.79 (d, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 6.2), 5.19 (d, 1H, austauschbar, 10a-OH, $J_{H/OH}$ = 4.8), 5.34 (mc, 1H, H-6e), 7.09 (s, 1H, H-2) (s. *Abbildung 18*)

$C_{20}H_{24}BrNO_5$ (438.3) Ber. C 54.8 H 5.52 N 3.2
Gef. C 53.7 H 5.66 N 3.2

Molmasse: 437 (ms)
RF: 0.54

6α-Acetoxy-1,2-dibrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan (57)



Aus **6** nach *AAV 3*.
Das gelbe Pulver wird in H_2O gelöst, die Lösung wird mit 6 N-Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Subl. 138°C, Schmp. 200°C ($CHCl_3$/Ligroin), Ausb. 43 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -50°$

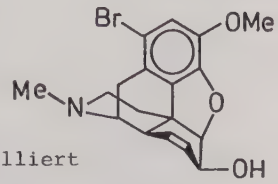
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1650 (C=C), 1735 (CO)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.14 - 1.93 (m, 6H, H-8a, H-8e, H-7a, H-7e, H-15a, H-15e), 1.76 (s, 3H, 6a-$OCOCH_3$), 2.57 - 3.33 (m, 5H, H-16a, H-16e, H-10a, H-10e, H-14), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 3.83 (mc, 1H, H-9), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (dd, 1H, H-5, $J_{5/6e}$ = 6.1, $J_{5/7?}$ = 5.5), 5.44 (mc, 1H, H-6e)

$C_{20}H_{23}Br_2NO_4 \cdot CHCl_3$ (620.6) Ber. C 40.6 H 3.89 N 2.3
Gef. C 39.1 H 3.96 N 2.4

Molmasse: 499 (ms)
RF: 0.30

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphin-7-en-6α-ol (**7**)[1)]



a) Die nach *T-8* hergestellte, austitrierte Lösung wird mit 10 N-Natronlauge alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

b) Aus **2**·H_3PO_4·0.5 H_2O nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode A

Farblose Nadeln, Schmp. 160 - 162 °C (Petrolether),
Lit.[37)]: 161 - 162°C, Ausb. a) 32 % d. Th. b) 62 % d. Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1585, 1630 (C=C), 3480 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.93 - 2.78 (m, 8H, aliphatisch + 6e-OH), 2.46 (s, 3H, NCH_3), 3.36 (mc, 1H, H-9), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (mc, 1H, H-6a), 4.90 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 6.4), 5.22 (~d, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 11.5), 5.75 (~d, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 11.5), 6.87 (s, 1H, H-2)

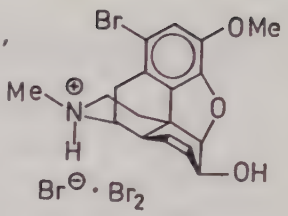
60-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.68 - 2.61 (m, 7H, aliphatisch), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 3.25 (mc, 1H, H-9), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (mc, 1H, H-6a), 4.74 (dd, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 6, $J_{5/7}$ = 0.9), 5.00 (d, 1H, austauschbar, 6e-OH, $J_{H/OH}$=5.5), 5.29 (~d, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 11.4), 5.60 (~d, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 11.4), 6.89 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{20}BrNO_3$ (378.3) Molmasse: 377 (ms)
RF: 0.37

1-Brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphin-7-en-6α-ol-hydrobromid-perbromid (**58**·HBr·Br_2)[37)]

Aus **7** nach *AAV 1* (1.00 ml), Methode C.

Gelbes kristallines Pulver, Schmp. 225°C, Ausb. 55 % d. Th.



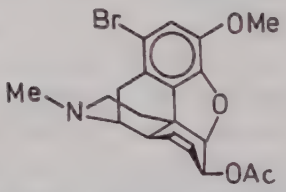
IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1630 (C=C), 2600 (NH^+), 3400 (OH)

60-MHz-^{1}H-NMR ($[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.90 - 3.12 (m, 8H, aliphatisch + 6e-OH), 2.93 (s, 3H, NCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (mc, 2H, H-9, H-6a), 4.89 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 6), 5.30 (~d, 1H, H-8), 5.75 (~d, 1H, H-7), 6.98 (s, 1H, H-2), 10.02 (s, 1H, austauschbar, NH^+)

$C_{18}H_{20}BrNO_3 \cdot HBr \cdot Br_2$ (619.0) Molmasse: 377 (ms)

RF: 0.37

6α-Acetoxy-1-brom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphin-7-en (**59**)[38]



1 mmol **2** wird in 20 ml Eisessig gelöst, mit 2.00 ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt und 10 min mit einer 300 W-Lampe bestrahlt. Anschließend wird nochmals 2.00 ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung zugetropft, 15 min bestrahlt und die dunkle Lösung i. Vak. eingeengt. Nach Alkalisieren mit 6 N-Ammoniak-Lösung wird mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.

Farbloses kristallines Pulver, Schmp. 178°C (Petrolether), Lit.[38]: 192°C, Ausb. 24 % d. Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1625 (C=C), 1725 (CO)

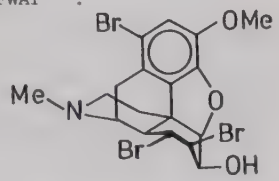
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.86 (mc, 1H, H-15e, $J_{15e/16e}$ = 1.5), 2.05 (sext, 1H, H-15a, $J_{15a/16e}$ = 5.1, $J_{15a/16a}$ = 12.6, $J_{15a/e}$ = 12.2), 2.16 (s, 3H, 6e-$OCOCH_3$), 2.17 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 19, $J_{9/10a}$ = 6.1), 2.32 (sext, 1H, H-16a, $J_{15e/16a}$ = 3.6, $J_{16a/e}$ = $J_{15a/16a}$ = 12.2), 2.46 (s, 3H, NCH_3), 2.61 (q, 1H, H-16e), 2.75 (mc 1H, H-14), 2.91 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19), 3.43 (mc, 1H, H-9), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 5.09 (dd, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 6.6, $J_{5/7}$ = 0.8), 5.18 (mc, 1H, H-6a), 5.43 (~d, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 10, $J_{6/8}$ = 2.5), 5.64 (~d, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 10), 6.86 (s, 1H, H-2)

$C_{20}H_{22}BrNO_4$ (420.3) Ber. C 57.2 H 5.28 N 3.3
Gef. C 57.4 H 5.69 N 3.2

Molmasse: 419 (ms)
RF: 0.45

1,7α,8β-Tribrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6α-ol (**10**)[7]

In Anlehnung an eine Vorschrift von MOUSSA und SAFWAT[12].



1 mmol **2** wird in einem Jodzahlkolben in 10 ml H_2O gelöst, mit 10.00 ml 1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und 2.0 ml 6 N-Salzsäure versetzt, kurz umgeschwenkt und der Bromüberschuß mit Natriumthiosulfat-Lösung reduziert. Der Niederschlag wird abgesaugt, in H_2O aufgenommen und mit 6 N-Ammoniak-Lösung ein pH von 9 eingestellt. Es wird mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird sc aufgearbeitet (Säulendurchmesser: 2.5 cm, Füllhöhe: 15 cm). Die erste Fraktion enthält **10**.

Farbloses Pulver, Schmp. 205°C (Zers.), Lit.[7]: 200°C (Zers.), Ausb. 11 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -108°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1630 (C=C), 3500 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.70 (mc, 1H, H-15e), 1.88 (sext, 1H, H-15a, $J_{15a/e}$ = 12, $J_{15a/16a}$ = 12.2, $J_{15a/16e}$ = 4.9), 2.16 (mc, 1H, H-16a, $J_{15a/16a}$ = 12.2, $J_{15e/16a}$ = 3.8), 2.24 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 19, $J_{9/10a}$ = 5.5), 2.44 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (mc, 3H, 1H austauschbar, H-16e, H-14, 6e-OH), 2.95 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19), 3.69 (mc, 1H, H-9), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (dd, 1H, H-8, $J_{8/14}$ = 12, $J_{7/8}$ = 10), 4.29 (dd, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 10, $J_{6a/7}$ = 2.6), 4.44 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a/7}$ = 2.6, $J_{5/6a}$ = 5.5), 4.70 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 5.5), 6.94 (s, 1H, H-2)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.79 - 2.59 (m, 6H, H-15e, H-15a, H-16a, H-10a, H-14, H-16e), 2.32 (s, 3H, NCH_3), 2.81 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.6), 3.51 (mc, 1H, H-9), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (dd, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 11.3, $J_{8/14}$ = 17.7), 4.24 (~t, ~d nach Austausch, H-6a, 1H, $J_{5/6a}$ = 5.5, $J_{H/OH}$ = 6.3), 4.66 (dd, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 11.3, $J_{6a/7}$ < 1), 4.71 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 5.5), 5.73 (d, 1H, austauschbar, 6e-OH, $J_{H/OH}$ = 6.3), 6.96 (s, 1H, H-2) (s. *Abbildung 19*)

$C_{18}H_{20}Br_3NO_3$ (538.1) Ber. C 40.2 H 3.75 N 2.6
Gef. C 39.4 H 3.69 N 2.5

Molmasse: 535 (ms)

RF: 0.60 (EtOH : H_2O = 1 : 1)

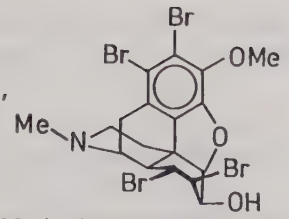
RF: 0.74

1,2,7α,8β-Tetrabrom-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6α-ol (60)

Analog 10 :

Zusatz von 20.00 ml 1 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung und 4.0 ml 6 N-Salzsäure; Wartezeit: 3 h unter Lichtausschluß; Ausschütteln mit Chloroform/Isopropanol (3:1); SC: Säulendurchmesser: 2.5, Füllhöhe: 25 cm.

Die erste Fraktion enthält **60**.



Farbloses Pulver, Schmp. 200°C (Zers.),
Ausb. 7 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1595, 1620 (C=C), 3400 (OH)

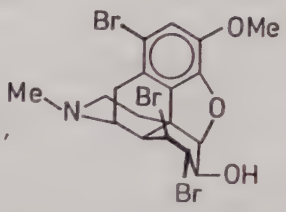
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.62 - 1.72 (m, 2H, H-15e + 6e-OH), 1.87 (sext, 1H, H-15a, $J_{15a/e}$ = 12.1, $J_{15a/16a}$ = 11.9, $J_{15a/16e}$ = 4.8), 2.14 (mc, 1H, H-16a, $J_{15e/16a}$ = 3.8, $J_{16a/e}$ = 12.2, $J_{15a/16a}$ = 11.9), 2.28 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 19.2, $J_{9/10a}$ = 5.6), 2.44 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (mc, 2H, H-14, H-16e), 2.98 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.2), 3.68 (mc, 1H, H-9), 3.98 (dd, 1H, H-8, $J_{8/14}$ = 13.5, $J_{7/8}$ = 10.2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (dd, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 10.2, $J_{6a/7}$ = 2.4), 4.46 (mc, 1H, H-6a), 4.71 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 5.7)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$ DMSO): δ(ppm) = 1.81 - 2.61 (m, 6H, H-15e, H-15a, H-16e, H-10a, H-16a, H-14), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 2.83 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.9), 3.51 (mc, 1H, H-9), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (dd, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 11.1), 4.28 (~t, ~d nach Austausch, 1H, H-6a, $J_{H/OH}$ = 6.6, $J_{5/6a}$ = 5.6), 4.67 (dd, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 11.1, $J_{6a/7}$ = 1.7), 4.81 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 5.6), 5.84 (d, 1H, austauschbar, 6e-OH, $J_{H/OH}$ = 6.6)

$C_{18}H_{19}Br_4NO_3$ (617.0) Ber. C 35.0 H 3.10 N 2.3
Gef. C 34.7 H 3.16 N 2.2

Molmasse: 613 (ms)
RF: 0.71 (EtOH : H_2O = 1 : 1)
RF: 0.74

1,7 β,8 α-Tribrom-4,5 α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 α-ol (**61**)



Analog **10**.
Die zweite Fraktion enthält **61**.

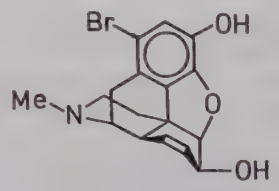
Farblose Kristalle, Schmp. 140°C (MeOH),
Ausb. 3 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -117°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1630 (C=C), 3450 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% [D_6] DMSO): δ (ppm) = 1.56 (mc, 1H, H-15e), 2.05 (mc, 2H, H-15a, H-16a), 2.32 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (mc, 3H, H-16e, H-14, H-10a), 2.9 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 20), 3.34 (mc, 1H, H-9), 3.64 (dd, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 9.2, $J_{8/14}$ = 11.7), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (mc, nach Austausch dd, 1H, H-6a, $J_{H/OH}$ = 6.7, $J_{6a/7}$ = 9.2, $J_{5/6a}$ = 4.3), 4.73 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 4.3), 4.85 (t, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = $J_{6a/7}$ = 9.2), 5.80 (d, 1H, austauschbar, 6e-OH, $J_{H/OH}$ = 6.7), 7.01 (s, 1H, H-2)

$C_{18}H_{20}Br_3NO_3$ (538.1) Molmasse: 535 (ms)
RF: 0.48

1-Brom-4,5α-epoxy-17-methyl-morphin-7-en-3,6α-diol (**8**)[5]



Aus **1**·HCl·3 H_2O nach *AAV 1* (1.00 ml),
Methode A.

Feine farblose Kristalle, Schmp. 259°C (EtOH), Lit.[5]: keine Angabe,
Ausb. 53 % d. Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1628 (C=C), 3200, 3350 (OH)

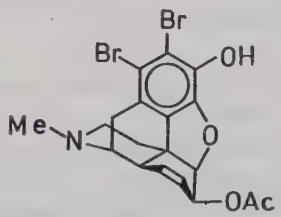
250-MHz-^{1}H-NMR (100% [D_6] DMSO): δ (ppm) = 1.66 (mc, 1H, H-15e), 1.98 - 2.20 (m, 3H, H-15a, H-10a, H-16a), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 2.44 - 2.56 (m, 2H, H-16e, H-14), 2.70 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.7), 3.36 (mc, 1H, H-9), 4.12 (mc, 1H, H-6a), 4.70 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 5.2), 4.99 (d, 1H, austauschbar, 6e-OH, $J_{H/OH}$ = 6.0), 5.27 (dt, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 9.7, $J_{8/14}$ = 2.6), 5.57 (~d, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 9.7), 6.70 (s, 1H, H-2), 9.32 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{17}H_{18}BrNO_3$ (364.2) Molmasse: 363 (ms)

RF: 0.38 ($CHCl_3$: MeOH = 8 : 2)

6α-Acetoxy-1,2-dibrom-4,5α-epoxy-17-methyl-morphin-7-en-3-ol (62)

Aus 1·HCl·$3H_2O$ nach *AAV 1* (3.00 ml), Methode B (Chloroform).



Farblose Kristalle, Schmp. 274°C (MeOH), Ausb. 13 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -154°

IR (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1590, 1620 (C=C), 1728 (CO), 3630 (OH)

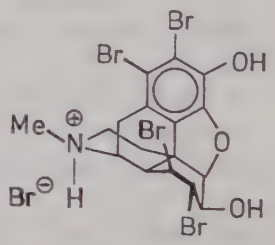
250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.85 (mc, 1H, H-15e), 2.10 (mc, 1H, H-15a), 2.16 (s, 3H, 6e-$OCOCH_3$), 2.28 (dd, 1H, H-10a, $J_{10a/e}$ = 19.3, $J_{9/10a}$ = 5.9), 2.32 (sext, 1H, H-16a, $J_{15e/16a}$ = 3.2, $J_{15a/16a}$ = $_{16a/e}$ = 12.2), 2.48 (s, 3H, NCH_3), 2.72 (dd, 1H, H-16e, $J_{16a/e}$ = 12.2, $J_{15a/16e}$ = 4, $J_{15e/16e}$ = 1), 2.82 (mc, 1H, H-14), 2.94 (d, 1H, H-10e, $J_{10a/e}$ = 19.3), 3.54 (mc, 1H, H-9), 3.58 (s, 1H, austauschbar, 3-OH), 5.15 (mc, 2H, H-5, H-6a), 5.43 (~d, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 10, $J_{8/14}$ = 4, $J_{6/8}$ = 2), 5.64 (~d, 1H, H-7, $J_{7/8}$ = 10, $J_{6/7}$ = 3, $J_{5/7}$ = 1.5)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.64 (mc, 1H, H-15e), 2.05 - 2.21 (m, 3H, H-15a, H-16a, H-10a), 2.09 (s, 3H, 6e-OCOCH$_3$), 2.32 (s, 3H, NCH$_3$), 2.50 (mc, 1H, H-16e), 2.76 (mc, 2H, H-14, H-10e, $J_{10a/e}$ = 18.6), 3.50 (mc, 1H, H-9), 5.08 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 6.7), 5.16 (mc, 1H, H-6a), 5.53 (-d, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 10.2), 5.58 (-d, 1H,H-7, $J_{7/8}$ = 10.2), 10.11 (s, 1H, austauschbar, 3-OH)

$C_{19}H_{19}Br_2NO_4 \cdot CH_3OH$ (517.2) Ber. C 46.4 H 4.48 N 2.7
Gef. C 46.5 H 4.10 N 2.6

Molmasse: 483 (ms)
RF: 0.48
RF: 0.65 ($CHCl_3$: MeOH = 8 : 2)

1,2,7β,8α-Tetrabrom-4,5α-epoxy-17-methyl-morphinan-3,6α-diol-hydrobromid (**63**·HBr)[6]



In Anlehnung an eine Vorschrift von CAUSSE[6]:
3.7 mmol **1** werden in 20 g Bromwasserstoffsäure der Dichte 1.5 suspendiert und auf dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt. Es wird tropfenweise eine Lösung aus 8 g Bromwasserstoffsäure und 2 g Brom zugefügt. Nach dem Filtrieren und Abkühlen kristallisiert ein voluminöser Niederschlag aus. Nach Absaugen und Trocknen über KOH wird umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 218°C (MeOH), Lit.[6]: 218°C,
Ausb. 11 % d. Th.,
spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -39°$

IR (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 1580, 1600, 1630 (C=C), 2500 (NH^+)
3620 (OH)

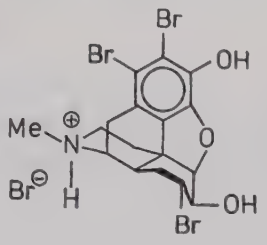
250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.8 - 3.2 (m, 7H, aliphatisch), 2.91 (s, 3H, NCH_3), 4.02 (mc, nach Austausch dd, 1H, H-6a, $J_{5/6a}$ = 7.4, $J_{6a/7}$ = 11.3), 4.17 (t, 1H, H-8, $J_{7/8}$ = 11, $J_{8/14}$ = 12), 4.26 (mc, 1H, H-9), 4.78 (t, 1H, H-7, $J_{7/8}$= 11, $J_{6a/7}$= 11.2), 5.27 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$ = 7.4), 5.80 (d, 1H, austauschbar, 6-OH, $J_{H/OH}$ = 6.3), 10.12 (s, 1H, austauschbar, NH^+), 10.64 (s, 1H, austauschbar, 3-OH) (s. *Abbildung 20*)

$C_{17}H_{17}Br_4NO_3 \cdot HBr$ (683.9) Ber. C 29.8 H 2.65 N 2.0
Gef. C 28.4 H 2.67 N 1.8

Molmasse: 599 (ms)
RF: 0.87

1,2,7β-Tribrom-4,5α-epoxy-17-methyl-morphinan-3,6α-diol-hydrobromid (**64**·HBr)[6]

Die methanolische Mutterlauge von **63**·HBr wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert.



Farblose Kristalle, Schmp. 192°C (EtOH/Ether; MeOH), Lit.[6]: 178°C, Ausb. 9 % d. Th., spezif. Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -38°

IR (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1}= 1605, 1625 (C=C), 2600 (NH^+), 3400 (OH)

250-MHz-^{1}H-NMR (100% $[D_6]$DMSO): δ(ppm) = 1.8 - 3.2 (m, 8H, aliphatisch), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 4.04 (mc, 1H, H-6a, $J_{5/6a}$ = 5.4, $J_{6a/7}$= 11.1), 4.35 (mc, 2H, H-9, H-14), 4.70 (dd, 1H, H-7, $J_{6/7}$= 11.1, $J_{7/8\beta}$ = 1.5), 4.97 (d, 1H, H-5, $J_{5/6a}$= 5.4), 5.81 (d, 1H, austauschbar, 6a-OH, $J_{H/OH}$ = 6.3), 10.15 (s, 2H, austauschbar, NH^+ + 3-OH)

$C_{17}H_{18}Br_3NO_3 \cdot HBr$ (605.0) Ber. C 33.8 H 3.17 N 2.3
Gef. C 32.5 H 3.46 N 2.0

Molmasse: 521 (ms)

RF: 0.67

6 LITERATURVERZEICHNIS

1 TH.ANDERSON, Justus Liebigs Ann.Chem. **77**, 341 (1851)

2 R.ROBINSON und R.S.CAHN, J.Chem.Soc. **127**, 908 (1926)

3 C.SCHÖPF, L.WINTERHALDER und F.BORKOWSKY, Justus Liebigs Ann.Chem. **452**, 211 (1927)

4 C.SCHÖPF und TH.PFEIFER, Justus Liebigs Ann.Chem. **483**, 157 (1930)

5 E.VONGERICHTEN, Justus Liebigs Ann.Chem. **297**, 204 (1897)

6 H.CAUSSE, Bull.Soc.Chim.Fr. **3**, 707 (1898)

7 E.SPEYER und W.KRAUSS, Justus Liebigs Ann.Chem. **432**, 233 (1923)

8 E.SPEYER und K.SARRE, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **57**, 1409 (1924)

9 M.GATES und M.S.SHEPARD, J.Am.Chem.Soc. **84**, 4125 (1962)

10 Europ.Arzneibuch, Band III, S. 160, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1978

11 J.ZYKA, Pharmazie **10**, 812 (1954)

12 A.MOUSSA und H.SAFWAT, Pharmazie **34**, 166 (1978)

13 Deutsches Arzneibuch, 8. Ausg., 1978, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1978

a S. 358

b S. 257

c S. 374

14 C.SCHÖPF, TH.PFEIFER und H.HIRSCH, Justus Liebigs Ann. Chem. **492**, 213 (1932)

15 K.NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy - Practical, S. 42, Holden-Day Inc., San Francisco, Nakodo Company Limited, Tokyo 1962

16 D.D.WELLER und H.RAPOPORT, J.Med.Chem. **19**, 1171 (1976)

17 A.HANTZSCH, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **21**, 942 (1888)

18 M.HESSE, H.MEIER und B.ZEEH, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979

a S. 151

b S. 150

c S. 160

19 H.KROPF (Hrsg.), Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL), 4. Aufl., Bd. 8, S. 453, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980

20 A.FAVORSKII, J.Prakt.Chem. **51**, 533 (1895)

21 K.GOTO, H.SHISHIDO und K.TAKUBO, Justus Liebigs Ann. Chem. **495**, 122 (1932)

22 K.GOTO und H.SHISHIDO, Justus Liebigs Ann.Chem. **501**, 304 (1933)

23 K.GOTO, H.SHISHIDO und K.TAKUBO, Justus Liebigs Ann. Chem. **497**, 289 (1932)

24 W.FLEISCHHACKER, M.BÖS und P.TSCHANY, Heterocycles **20**, 1077 (1983)

25 G.HÖFLE und W.STEGLICH, Synthesis **1972**, 619

26 W.J.RICHTER und H.SCHWARZ, Angew.Chem. **90**, 449 (1978)

27 T.RÜLL und D.GAGNAIRE, Bull.Soc.Chim.Fr. **1963**, 2189

28 H.MEYER, Monatsh.Chem. **22**, 777 (1901)

29 S.H.LIGGERO, Z.MAJEWSKI, P.v.R.SCHLEYER, A.P.WOLF, C.S.REDVENLY, H.WYNBERG, J.A.BOERMA und J.STRATING, J.Labelled Comp. **VII**, 3 (1971)

30 H.OEDA, Bull.Chem.Soc.Jap. **9**, 8 (1934)

31 P.B.D.DE LA MARE, J.M.BRITTAIN, N.S.ISAACS und P.D.McINTYRE, J.Chem.Soc.Perkin Trans II **1979**, 933

32 B.B.SINGH, R.S.CHAUHAN, K.M.MADYASTHA, S.P.BHATNAGAR, K.L.KIRK und U.WEISS, Heterocycles **19**, 837 (1982)

33 E.SPEYER und H.ROSENFELD, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **58**, 1110 (1925)

34 H.RAPOPORT und G.W.STEVENSON, J.Am.Chem.Soc. **76**, 1796 (1954)

35 H.RAPOPORT und S.MASAMUNE, J.Am.Chem.Soc. **77**, 4330 (1955)

36 O.HÄFLIGER, A.BROSSI, L.H.COPARD-DIT-JEAN, M.WALTER und O.SCHNIDER, Helv.Chim.Acta **39**, 2053 (1956)

37 E.VONGERICHTEN, Justus Liebigs Ann.Chem. **210**, 105 (1881)

38 J.SUSZKO und M.WIEWIOROWSKI, Rozn.Chem. **25**, 53 (1951)

39 A.MOREL, A.LEULIER und P.DENOYEL, Bull.Soc.Chim.Fr. **45**, 435 (1929)

40 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Vierte Aufl., Zweites Ergänzungswerk, Bd. 27, S. 135, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955

41 F.GHOZLAND, P.MARONI, I.VILORIA und J.CROS, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. **18**, 22 (1983)

LEBENSLAUF

Geburtsdatum	28. Januar 1956
Geburtsort	Eberswalde
Eltern	Klaus Schumann und Helga Schumann, geb. Hirsch
Schulbildung	April 1963 - August 1966: Volksschule Bad Friedrichshall September 1966 - November 1968: Albert-Schweitzer-Gymnasium Neckarsulm November 1968 - Mai 1975: Kant-Gymnasium Karlsruhe
Reifeprüfung	27. Mai 1975
Pharmaziestudium	WS 1975/76 - SS 1979: Freie Universität Berlin
Praktisches Jahr	Juli 1979 - Juni 1980: Schmargendorfer Apotheke, Berlin
Pharmazeutische Prüfungen	1. Abschnitt 8. September 1977 2. Abschnitt 6. Juli 1979 3. Abschnitt 19. Juni 1980
Approbation als Apotheker	24. Juli 1980
Beginn der vorliegenden Dissertation	September 1980
Berufliche Tätigkeit	September 1980 - Januar 1981: Überarbeitung von Monographien des DAB 8 im Auftrag des Bundesgesundheitsamts Berlin, seit 7. Februar 1981 wissenschaftlicher Mitarbeiter (Teilzeitbeschäftigung) am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin